Aus der Abteilung Laboratoriumsdiagnostik
der Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten
Direktor: Professor Dr. D. Gupta, F. R. C. Path.
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Cosinor - Analyse von Tag - Nacht - Rhythmen verschiedener Serumhormone bei Kindern unter antikonvulsiver Therapie im Vergleich mit Gesunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Friedemann Müller
aus Köngen

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0108

Aus der Abteilung Laboratoriumsdiagnostik
der Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten
Direktor: Professor Dr. D. Gupta, F. R. C. Path.
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Cosinor - Analyse von Tag - Nacht - Rhythmen verschiedener Serumhormone bei Kindern unter antikonvulsiver Therapie im Vergleich mit Gesunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Friedemann Müller
aus Köngen

1986

Dekan:	Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Gupta
2. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Keller

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.1. Bedeutung und Begriffe der Rhythmusforschung 2
1.2. Eigenschaften circadianer Rhythmen 4
1.3. Probleme bei der statistischen Analyse rhythmischer Parameter 5
1.3.1. Frequenzanalysen 6
1.3.2. Periodogramm 7
1.3.3. COSINOR-Rhythmometrie 7
1.4. Problemstellung: Beeinflußung von Rhythmen 9
1.4.1. Einfluß des Alters 10
1.4.2. Steuerung circadianer Rhythmen und Einflüsse zentral-nervöser Erkrankungen 10
1.4.3. Untersuchungsgegenstand der Arbeit 14

2. Material und Methoden 15
2.1. Beschreibung der Stichproben 15
2.1.1. Gesunde Kinder verschiedener Altersgruppen 15
2.1.2. Kinder mit partiellen und generalisierten Anfällen 15
2.2. Bestimmungsmethoden 17
2.3. Statistische Analysen 17
2.3.1. COSINOR-Rhythmometrie 17
2.3.2. FRIEDMAN-Rangvarianzanalyse 18

3. Ergebnisse 20
3.1. Melatoninspiegel bei normalen Kindern verschiedener Altersgruppen 20
3.2. Melatonin-, Prolaktin-, Serotonin-, Cortisol- und ACTH-Rhythmen bei Kindern mit epileptischen Anfällen 23

Seite

4. Diskussion 34
4.1. Bewertung der statistischen Methoden 34
4.2.1. Melatonin-Rhythmus in verschiedenen kindlichen Altersgruppen 35
4.2.2. Melatonin bei Kindern mit epileptischen Anfällen 37
4.3. Prolaktin bei Kindern mit epileptischen Anfällen 37
4.4. Serotonin bei Kindern mit epileptischen Anfällen 38
4.5. ACTH und Cortisol bei Kindern mit epileptischen Anfällen 40
4.6. Einfluß des Carbamazepins 40
4.7. Schlußfolgerung 43

5. Zusammenfassung 46

6. Literaturverzeichnis 48

Die vierundzwanzigstündige Periode, welche durch die regelmäßige Umdrehung unseres Erdkörpers auch allen seinen Bewohnern mitgeteilt wird, zeichnet sich besonders in der physischen Ökonomie des Menschen aus. In allen Krankheiten äußert sich diese regelmäßige Periode, und alle andern so wunderbar pünktlichen Termine in unserer physischen Geschichte werden im Grunde durch diese einzelne vierundzwanzigstündige Periode bestimmt. Sie ist gleichsam die Einheit der Naturchronologie.

Hufeland (1797); Makrobiotik, S. 288

1.1. Bedeutung und Begriffe der Rhythmusforschung

Biologische Systeme sind nach dem Prinzip der Homöostase (Cannon, 1932) organisiert und zeigen eine Konstanz des "milieu interieur" (Bernard, 1859) auf lange Sicht, während viele Funktionen kurzzeitig beträchtlicher Variation unterliegen. Bei genauerer Analyse zeigt sich aber, daß viele dieser Zustandsänderungen der Lebensfunktionen und Organe praktisch aller Lebewesen, vom Einzeller bis zum Menschen, rhythmisch organisiert und keinesfalls nur zufallsbedingt sind. Das Prinzip der Periodizität kann also dem Prinzip der Homöostase komplementär gegenübergestellt werden (Aschoff, 1979).

Rhythmus in unserem Sinne meint nur eine vorhersagbare Variation der Daten und verlangt primär keine Anpassung der Daten an eine definierte mathematische Funktion. Rhythmus, Periodizität und Oszillation werden im folgenden synonym gebraucht als Bezeichnung für gleichartig wiederkehrende Schwankungen biologischer Funktionen. Ein Zyklus ist die kleinste sich wiederholende Einheit eines rhythmischen Ablaufs, die Periode gibt die Zeit an, in der ein Zyklus abläuft. Gipfel bezeichnet den Höchstwert der Schwankung, Acrophase den Zeitpunkt des Gipfels einer angepaßten Funktion.

Amplitude meint die Differenz zwischen Mittellage einer Periode und Höchstwert.

Phase meint die Beziehung zwischen einem Zeitpunkt und dem Ausgangspunkt eines Zyklus.

Rhythmen sind in Phase, wenn sie zu gleicher Zeit ihre Minima und Maxima durchlaufen. Freilaufend steht für die Unabhängigkeit eines Rhythmus gegenüber äußeren Zeitgebern. Mit letzterem Begriff sind Faktoren gemeint, die Frequenz und Phase eines periodischen Ablaufs steuern (in Anlehnung an Papousek, 1975).

Einem Vorschlag Halbergs folgend (1982), werden die Rhythmen nach ihrer ungefähren Periodenlänge mit ultradian (Periode kürzer als 20 Stunden), circadian (Periode zwischen 20 und 28 Stunden) und infradian (Periode über 28 Stunden) eingeteilt.

Während die "vorwissenschaftliche" Erkenntnis der Periodizität menschlichen Lebens sich bereits vor Jahrhunderten in Hufelands "Makrobiotik" (1797) bis in Verhaltensempfehlungen auswirkte, kommt der gegenwärtigen Rhythmusforschung noch eher der Rang einer Grundlagenwissenschaft zu.

In zunehmendem Maße wird aber die medizinische Bedeutung der Rhythmizität erkannt. So ist die rhythmusgerechte Verabreichung von Steroidmedikamenten selbstverständlich geworden. Diagnostische Bedeutung kommt auch der Aufhebung des Cortisolrhythmus zu. Dem Einfluß der Tageszeit auf die meisten physiologischen Parameter wird bisher allerdings eher aus dem Weg gegangen, indem die Blutabnahmen nur in den Morgenstunden durchgeführt werden.

In der Psychiatrie werden Zusammenhänge zwischen zyklothymen Erkrankungen und den dabei häufigen circadianen Synchronisationsstörungen erforscht (Papousek, 1975). Die große Vielfalt der bisher vorliegenden Ergebnisse läßt aber nur die Feststellung zu, daß die manisch-depressive Erkrankung mit einer Störung der circadianen Regulation einhergeht. Schlüsse auf die Art der Störung sind bisher nicht möglich. Daneben fällt auf, daß alle thymoleptisch wirksamen Therapieverfahren auch die circadianen Rhythmen beeinflussen (Papousek, 1975).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Existenz, Verlauf und Veränderungen circadianer Rhythmen ein interessantes Fenster zum Verständnis biologischer Systeme darstellen.

1.2. Eigenschaften circadianer Rhythmen

Auf der Suche nach dem Ursprung und nach der Steuerung der rhythmischen Schwankungen wurden "Freilaufexperimente" durchgeführt. Durch Isolation in Bunkern über längere Zeit wurden Versuchspersonen von äußeren Reizen wie Hell-Dunkel-Wechsel abgeschirmt. Auch die Vorgabe von "Kunsttagen" mit anderer Stundenzahl ist so möglich.

Da einige der durch solche "Freilaufexperimente" gewonnenen Erkenntnisse für die Interpretation von Rhythmen grundlegend sind, sollen sie im folgenden thesenhaft skizziert werden (nach Wever, 1978; Aschoff, 1979):

1. Beim Menschen (und anderen Lebewesen) ist die Tagesperiodik endogenen Ursprungs. Nach Ausschaltung aller mit dem Tag-Nacht-Rhythmus verbundener Informationen bleibt eine "freilaufende" Periodik mit einer ungefähren Periodenlänge von 25 Stunden bestehen. Bei diesen autonomen Rhythmen findet sich jedoch eine andere Phasenbeziehung der einzelnen Parameter untereinander als während des normalen 24-Stunden-Tages.

2. In der Natur haben die Rhythmen im Mittel stets die Periode 24 Stunden, d.h. sie werden durch Zeitgeber mit der durch die Erdumdrehung vorgegebenen Periode synchronisiert. Beim Menschen spielen dabei soziale Faktoren vermutlich die stärkste Rolle.

3. Normalerweise werden alle Rhythmen durch Zeitgeber in sehr stabiler Ordnung gehalten. Eine interne Dissoziation verschiedener Rhythmen pflegt aufzutreten, wenn die Periode eines künstlich synchronisierenden Zeitgebers geändert wird. Diese Tatsache wird meist im Sinne eines Multi-Oszillatoren-Systems interpretiert. Mehrere Rhythmusgeneratoren sind demnach unabhängig voneinander in der Lage, circadiane Rhythmen zu generieren. Dem "jetlag" nach Interkontinentalflügen beispielsweise liegt

eine solche Dissoziation normalerweise synchronisierter Rhythmen zugrunde (Krieger, 1979).

4. Die vielen Rhythmen mit Tag-Nacht-Schwankungen sind im allgemeinen vom Schlafrhythmus unabhängig und pflegen auch bei Schlafentzug aufzutreten. Wichtige Ausnahmen sind Prolaktin (Frantz, 1979) und Wachstumshormon (Parker et al., 1979).

1.3. Probleme bei der statistischen Analyse rhythmischer Parameter

Die mathematisch-statistische Erfassung rhythmischer Komponenten in longitudinal gemessenen Daten ist derzeit noch nicht befriedigend gelöst. Erforderlich sind besondere Methoden.

Diese können keineswegs universal eingesetzt werden. Abhängig hauptsächlich von der Zahl und der Dichte der Messpunkte können verschiedene Zielsetzungen der Analyse unterschieden werden.

Viele Hormone werden oft in hochvariablen Abfolgen sezerniert. Daten, die aus dicht aufeinander folgenden Blutproben stammen, zeigen eine enorme inter- und intraindividuelle Variabilität. Wenn dagegen die Daten verschiedener Personen gemittelt werden, verschwinden die Feinheiten des Sektretionsmodus und ihre hochfrequenten (ultradianen) Komponenten, während die circadianen Komponenten klarer zum Vorschein kommen. Häufig werden Regressionsmethoden verwendet, um parametrische Periodenfunktionen an die Daten anzupassen. Die so gefundenen Parameter können dann als Kennwerte der Perioden interpretiert und weiteren Analysen unterzogen werden.

Jede longitudinal gemessene Variable stellt eine Zeitserie dar, bei der die einzelnen Meßpunkte nicht unabhängig voneinander sind. Gebräuchliche statistische Methoden können

nicht ohne weiteres verwendet werden. Nicht wenige Arbeiten beschränken sich deshalb auf die optische Darstellung der beobachteten Schwankungen. Dabei ist aber zumindest die Absicherung der Rhythmizität gegen zufallsbedingte Schwankungen zu fordern, wie dies beispielsweise mit der FRIEDMAN-Rangvarianzanalyse geschehen kann.

Daneben existieren aber auch eine Fülle aufwendiger mathematischer Verfahren, deren Verwendung häufig jedoch nicht möglich ist, da die Voraussetzungen, insbesondere bei der Arbeit mit Material menschlichen Ursprungs, selten zu erfüllen sind.

1.3.1. Frequenzanalysen

Frequenzanalysen sind als spezielle Form der Zeitserienanalyse für chronobiologische Fragestellungen als deskriptive Methode unter bestimmten Bedingungen geeignet. Eine der Hauptschwierigkeiten besteht darin, die Signifikanz rhythmischer Komponenten gegenüber einer Zufallsmeßreihe zu testen.

Ausgangspunkt aller Frequenzanalysen ist die FOURIER-Analyse. Diese beschreibt eine gegebene Meßreihe als algebraische Summe von zugrundeliegenden Sinusschwingungen verschiedener Frequenz und Amplitude. Diese Methode gibt somit Aufschluß über Phase und Amplitude dominierender Frequenzen. Die quadrierte Amplitude einer gegebenen Frequenz gibt den relativen Anteil dieser Frequenz an der Gesamtvarianz an (power spectrum).

Ein Problem stellt oft die Interpretation des power spectrums dar, da manche Schwingungen schwer gegen das zufallsbedingte Rauschen abzugrenzen sind.

Aus dem Gesagten ergibt sich auch von selbst, daß die FOURIER-Analyse eine große Dichte von Meßpunkten erfordert, die bei der Analyse hormoneller Schwankungen i. a. nicht gegeben ist. Ihr Einsatz liegt dehalb mehr im Bereich der

"Biosignalverarbeitung" von EEG und vergleichbaren Daten.

1.3.2. Periodogramm

Bei der Autokorrelationsanalyse (oder Periodogramm) wird die beobachtete Zeitreihe Meßpunkt für Meßpunkt mit einem Duplikat der Zeitreihe korreliert. Unter stufenweiser Phasenverschiebung des Duplikats wird jeweils der Korrelationskoeffizient berechnet. Bei einer Phasendifferenz von genau einer Periodenlänge wird ein hoher Korrelationskoeffizient diese Tatsache belegen, während zufällige Schwankungen eliminiert werden.

Selbstverständlich ist auch eine Analyse des Zusammenhangs zweier verschiedener Zeitreihen möglich, indem ein Kreuzkorrelogramm berechnet wird, bei der wieder eine Zeitreihe Punkt für Punkt gegen die andere verschoben wird. Durch Vorwärts- und Rückwärtsschieben ist es auch möglich zu ermitteln, welche Messung die andere beeinflußt. Hiervon ausgehend sind ausgefeiltere Modelle entwickelt worden (ARIMA-Modelle), die auch weitergehende Abhängigkeiten (wie Abhängigkeit vom vorhergehenden Zustand - autoregressives Modell, oder Abhängigkeit von der vorhergehenden Normabweichung - moving average-Modell) unter Kontrolle zu bringen versuchen.

Es liegt auf der Hand, daß auch hierfür wieder längere Meßreihen erforderlich sind, bei denen die Zielperiodik mehrfach hintereinander durchlaufen wurde (Übersicht bei Revenstorf, 1982).

1.3.3. COSINOR-Rhythmometrie

Oft wird die statistische Analyse biomedizinischer Daten durch weitere Probleme kompliziert:

1. Die Länge der Zeitreihe und die Dichte der Meßpunkte werden durch die experimentellen Rahmenbedingungen beschränkt (z. B. Verfügbarkeit von Vpn., Zumutbarkeit häufiger Blutentnahmen bei Menschen, etc.).

2. Häufig werden kurze Zeitreihen analysiert, bei denen die Zeitreihen-Stichprobe im Querschnitt von verschiedenen Vpn. erhoben wurde.

3. Oft läßt sich die Forderung nach gleichen zeitlichen Abständen der Meßpunkte voneinander nicht erfüllen.

Ein Lösungsvorschlag für dieses Problem ist das COSINOR-Konzept von Halberg (Nelson et al., 1979).

Da wir diesen Ansatz verwenden wollen, soll er im folgenden etwas genauer beschrieben werden. Dieses Modell kommt den Bedürfnissen vieler Rhythmusforscher entgegen, ist leichter handhabbar, logisch einfach, erfordert keine äquidistanten Meßpunkte und kann sowohl für zusammengesetzte Zeitreihen als auch für die Analyse einer längeren Zeitreihe verwendet werden.

Trotz gewisser statistischer Bedenken hat es deshalb eine weite Verbreitung gefunden.

Die COSINOR-Analyse verwendet die Funktion
$f(t) = M + A \cos(\omega t + \Phi)$ als Modell der Schwankung. Dabei bedeutet $f(t)$ den Wert der Funktion zum Zeitpunkt t, M gibt den Mesor an, A die Amplitude, ω die Winkelgeschwindigkeit und Φ die Acrophase.

Die Periodenlänge, aus der sich die Winkelgeschwindigkeit ergibt, muß dabei a priori bekannt sein.

Umgeformt erhält man die Gleichung

$$y = f(t_j) + e_j = M + \beta x_j + \gamma z_j + e_j.$$

Somit ergibt sich eine Gleichung, die dem allgemeinen linearen Modell folgt und bei der die Unbekannten M, β, γ mit den üblichen Methoden der Regressionsanalyse geschätzt werden können. Für die Fehlerresiduen e wird Unabhängigkeit und Normalverteilung um den Mittelwert 0 angenommen. Das Verfahren ist zunächst rein deskriptiv (Lienert, 1978). Halbergs Mitarbeiter haben ergänzend inferenzstatistische Tests beschrieben, mit denen die Annäherung der Daten an eine sinusoidale Schwingung, im Gegensatz zur zufälligen Schwankung um eine Gerade geprüft wird. ("Rhythm Test"). Gruppenunterschiede bezüglich Mesor oder einem Vektor aus Amplitude und Acrophase können auf statistische Signifikanz geprüft werden (Nelson et al., 1979).

Der Anwendungsbereich liegt v. a. bei Untersuchungen, die bei bekannter Periodenlänge Amplituden und Phase eines Rhythmus evaluieren und zwischen verschiedenen Gruppen vergleichen möchten.

Zusammenfassend kann also resümiert werden, daß die Auswertung biorhythmischer Forschung beträchtliche Probleme aufwirft, für die keine allgemeingültige Lösung angeboten wird. Gut abgesicherte Berechnungsmethoden lassen sich häufig wegen zu geringer Meßwertdichte und mangelnder Äquidistanz der Meßpunkte nicht anwenden und bieten oft auch keine Möglichkeit, Rhythmusparameter mehrerer Vpn zu einem Gruppenwert zusammenzufassen. Die COSINOR-Rhythmometrie ist dagegen in den erwähnten Punkten weniger anspruchsvoll, ist in ihrem Einsatz jedoch auf bestimmte Situationen begrenzt.

1.4. Problemstellung: Beeinflußung von Rhythmen

Die Anzahl endokriner Funktionen, für die rhythmische Veränderungen nachgewiesen wurden, hat in den letzten Jahren enorm zugenommen, so ist ein circadianer Rhythmus bei Gesunden gesichert für Cortisol (Goldman et al., 1985), Prolaktin, LH (Toitou et al., 1981), TSH (Aschoff, 1979), Melatonin (Gupta

und Attanasio, 1986 und Gupta, 1986) u.v.a.

Wenig ist aber bisher bekannt über den Einfluß von Lebensalter, verschiedensten Erkrankungen, medikamentöser Therapie, etc. auf die circadiane Periodik.

1.4.1. Einfluß des Alters

Halberg (1982) berichtet in seiner Übersicht von altersabhängiger Amplitudenreduktion der Serumspiegel von Cortisol, Aldosteron und gonadotroper und gonadaler Homone; lediglich LH zeigte nach der Menopause höhere Spiegel. Toitou et al. (1981) fanden dagegen keine Altersabhängigkeit bei Prolaktin und bestätigten den Anstieg für LH und FSH. Eine deutliche altersabhängige Reduktion des Melatoninspiegels wurde bei Erwachsenen gezeigt von Toitou et al. (1981). Bei Kindern fanden Gupta et al. (1983), Waldhauser et al. (1984) und Attanasio et al. (1985) eine reifungsabhängige Reduktion des Nachtwertes, während der Tagwert keine Veränderung zeigte.

Andererseits scheint sich in der Neugeborenenperiode die circadiane Rhythmik erst entwickeln zu müssen; so ist eine systematische Schwankung der Rektaltemperatur nicht vor der zweiten Lebenswoche nachweisbar, und die Oszillationsbreite nimmt während des ganzen ersten Lebensjahres langsam zu (Aschoff, 1979). Ähnliches gilt für die meisten Tagesschwankungen. Ein Zusammenhang zwischen der Ausbildung der Rhythmen und Reifungsvorgängen im ZNS und anderen Organen wird angenommen (Krieger, 1979).

1.4.2. Steuerung circadianer Rhythmen und Einflüsse zentralnervöser Erkrankungen

Dem Hypothalamus wird die entscheidende Rolle bei der Regulation circadianer Rhythmen zugeschrieben. Inzwischen ist

bei einer Vielzahl von Säugern bis hin zum Schimpansen (Moore 1979) der Nachweis gelungen, daß ein retinohypothalamischer Trakt photoperiodische Information in den Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus projiziert. Dieser Kern liegt cranial des chiasma opticum und ventrolateral des 3. Ventrikels. Neben einer zweiten indirekten optischen Afferenz vom ventralen corpus geniculatum laterale (Ribak und Peters, 1975) wurden efferente Verbindungen zum periventrikulären Hypothalamus und zu den Tuberarealen des Hypothalamus nachgewiesen. Einige Axone enden im Nucleus arcuatus und in der eminentia mediana. Die Efferenzen sind demnach so organisiert, daß sie Einfluß auf die hypothalamo-hypophysäre Achse nehmen und so die circadiane Periodik der hypophysären Hormone steuern können. Diese Funktion des Nucleus suprachismaticus wird belegt durch die Tatsache, daß nach seiner experimentellen Zerstörung bisher kein weiterbestehender circadianer endokriner Rhythmus nachgewiesen werden konnte (Moore, 1979). Über die hierarchische Organisation dieser Steuerung und mögliche Konzepte mehrerer Oszillatoren im Nucleus suprachiasmaticus liegen zur Zeit noch keine eindeutigen Ergebnisse vor.

Von großem theoretischen Interesse ist die Ontogenese der endokrinen Rhythmen: Sind die ersten, in der Perinatalzeit auftretenden Rhythmen exogen gesteuert durch Umwelteinflüsse wie Hell-Dunkel-Wechsel bzw. mütterliche Rhythmen, oder besteht ein endogen generierter Rhythmus, der mit dem Tag-Nacht-Rhythmus nur synchronisiert wird?

In einer Reihe von Studien an Ratten ist die Gruppe von Moore (Moore, 1979, und Felong und Moore, 1976) dieser Frage nachgegangen. Sie blendeten neugeborene Ratten am Tag 2, vor dem Einsprossen der retinohypothalamischen Projektion in den Nucleus suprachiasmaticus. Dadurch konnten sie für die epiphysäre N-Acetyl-Transferase, das die Melatonin-Periodik steuernde Enzym, eine endogene, an mütterliche Rhythmen synchronisierte Periodik nachweisen, sobald ab Tag 4 die sympathische Innervation der Epiphyse genügend ausgereift ist.

Daß es sich wirklich um einen endogenen Rhythmus handelt, wurde durch den Nachweis des "Freilaufens" an den Tagen 4-6 gezeigt, sofern die gesamte mütterliche Rhythmizität eine Woche vor Geburt ausgeschaltet worden war.
Dieses Experiment zeigt auch, daß der kritische Punkt bei der Ausbildung der endokrinen circadianen Rhythmen die Reifung der neuralen und endokrinen Mechanismen ist, die für die Expression des Rhythmus verantwortlich sind (Moore, 1979).

Die sekretorische Aktivität der hypothalamo-hypophysären Achse wird aber auch durch suprahypothalamische Mechanismen beeinflußt, die beispielsweise streßbedingte hormonelle Reaktionen steuern (Noel et al., 1972).

Viele Untersuchungen zur Erforschung neuroendokriner Zusammenhänge haben sich vorwiegend mit Momentaufnahmen der untersuchten Funktionen beschäftigt. Die Arbeitsgruppe um Gupta (Gupta und Attanasio, 1986 und Attanasio, 1986) konnte aber zeigen, daß bei Kindern mit neurologischen und gonadalen Erkrankungen komplexere Störungen von neuroendokrinen Funktionen vorliegen, wie z. B. Aufhebung oder nicht altersentsprechende Entwicklung des Melatoninrhythmus. Existenz von Rhythmen und Veränderungen von Rhythmen unter pathologischen Bedingungen oder unter medikamentöser Therapie sollten deshalb zusätzliche Informationen über zentralnervöse Regelungsmechanismen liefern.

PROLAKTIN

Veränderungen der Prolaktin-Sekretion werden v. a. auf Änderungen im dopaminergen inhibierenden System zurückgeführt. Erhöhungen des Prolaktinspiegels im Serum als Folge raumfordernder Prozesse, die einen Wegfall der Hemmung durch den PIF (Prolactin Inhibiting Factor, der Dopamin entsprechen dürfte; MacLeod, 1976) bewirken, sowie als Folge von Medikamenten, die Dopamin-Rezeptoren blockieren (Frantz et al., 1973), sind bekannt. Culebras und Miller zeigten

(1984) bei Patienten mit ischämischen Hirnläsionen erhöhte Prolaktinspiegel, die keinen weiteren nächtlichen Anstieg mehr aufwiesen.

Eine Reihe von Befunden, die allerdings auf Einzelwertuntersuchungen basieren, liegt vor über den Zusammenhang zwischen Prolaktin-Veränderungen und epileptischen Anfällen. Kurzzeitige Erhöhungen des Serum-Prolaktins wurden bei Patienten direkt nach generalisierten und partiellen Anfällen gefunden (Wyllie et al., 1984). Matz (1985) fand dauernd erhöhte Prolaktinwerte bei unbehandelten Grand-Mal-Patienten. Diese Spiegel stiegen unter antikonvulsiver Therapie weiter an. Matz postuliert eine Aktivitätsänderung serotoninerger und dopaminerger Systeme. Stattdessen ist auch eine Verschiebung bzw. Nivellierung der circadianen Rhythmik denkbar.

MELATONIN

Die deutlichsten Tag-Nacht-Unterschiede finden sich bei dem in der Epiphyse produzierten Melatonin (Klein, 1979). Eine Fülle widersprüchlichen Materials liegt vor über den Einfluß dieses Hormons auf die Gonadenfunktion. Darauf soll hier nicht eingegangen werden. Daneben gibt es übereinstimmende Befunde eines allgemein beruhigenden oder sedierenden Effektes auf die ZNS-Aktivität, der sich beispielsweise in leichterem Schlafeintritt und elektroencephalographisch in langsameren und höher gespannten Wellen äußert (Übersicht bei Trentini et al., 1979). Umgekehrt hat im Tiermodell die Pinealektomie intermittierende anfallsartige Entladungsmuster zur Folge. Die intraventrikuläre Injektion von Antikörpern gegen Melatonin mit dadurch bedingter Blockierung freien Melatonins an der Hirnoberfläche führte zu epileptischen Phänomenen (Fariello et al., 1977).

Unseres Wissens sind bisher keine Untersuchungen der Frage nachgegangen, ob und wie die Rhythmen von Prolaktin und Melatonin bei Patienten mit epileptischen Anfallskrankheiten beeinflußt werden.

1.4.3. Untersuchungsgegenstand der Arbeit

Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit ist:

1. Erprobung eines statistischen Verfahrens zur Evaluation von Rhythmen und zur Prüfung auf Rhythmusveränderungen (Cosinor-Analyse).

2. Anwendung der Cosinor-Analyse zur Evaluation von Melatonin-Rhythmen und ihrer Veränderungen in der normalen Altersentwicklung bei Kindern.

3. Anwendung der Cosinor-Analyse zur Evaluation von Rhythmen der Serum-Spiegel von Prolaktin, Melatonin und der Melatonin-Vorstufe Serotonin bei kindlichen Patienten mit partiellen und generalisierten epileptischen Anfällen. Als "Rhythmus-Marker" sollen die Werte von ACTH und Cortisol mitbestimmt werden. Nach Einstellung der antikonvulsiven Therapie mit Carbamazepin sollen die Rhythmen erneut untersucht und auf Veränderungen durch die Medikation geprüft werden.

2. Material und Methoden

2.1. Beschreibung der Stichproben

2.1.1. Gesunde Kinder verschiedener Altersgruppen

In der ersten Untersuchung zur Evaluation von Melatoninrhythmen bei verschiedenen kindlichen Altersgruppen wurden Serumproben von 37 Kindern (20 Mädchen und 17 Jungen) analysiert, die aus diagnostischen Gründen oder wegen geringfügiger Erkrankungen hospitalisiert waren. Dieses Kollektiv kann deshalb als gesunde Kontrollgruppe betrachtet werden. Die Verteilung der verschiedenen Altersgruppen war 1-5 Jahre (n=10), 6-10 Jahre (n=11), 11-13 Jahre (n=8) und 14-18 Jahre (n=8). Blutproben wurden um 12, 21, 24, 3 und 6 Uhr entnommen über eine Venenverweilkanüle, die mit 0,9 % NaCl-Lösung offen gehalten wurde.

2.1.2. Kinder mit partiellen und generalisierten Anfällen

An 9 Kindern (5 Mädchen und 4 Jungen) zwischen 3,07 Jahren und 11,09 Jahren, die wegen partiellen und generalisierten Anfällen (Weinmann, 1985) in der Universitätskinderklinik Bonn stationär aufgenommen wurden, wurden einen Tag lang in dreistündigem Intervall über eine Verweilkanüle Blutproben entnommen (beginnend um 9 Uhr). Nach medikamentöser Einstellung auf Carbamazepin mit ca. 20 mg/kg Körpergewicht und Erreichen eines steady state wurde nach 2 Wochen von jedem Probanden erneut eine gleichgeartete Serie Blutproben entnommen. Dieses Untersuchungsprotokoll ist vom Ethikkomitee der Universität Bonn genehmigt worden. Eine stärkere Belastung durch häufigere Probenentnahme wäre den Kindern kaum zumutbar gewesen. Tab. 1 informiert über die Zusammensetzung dieser Patientengruppe.

Tab. 1: Zusammensetzung der Gruppe der Anfallspatienten mit Alter, Anfallsart und Dosierung der Carbamazepintherapie zum Zeitpunkt der zweiten Blutprobenserie

Pat.	Geschl.	Alter J;Mon.	Anfallsart	Carbamazepin-Dosis (mg)
AB	w	11;04	generalisiert	1200
OM	m	3;07	fokal, sek. general.	400
SP	w	9;05	fokal	800
AT	m	6;02	generalisiert	400
AP	w	11;02	generalisiert	1400
TW	w	8;10	generalisiert	1000
SH	w	11;08	fokal	800
SK	m	11;09	generalisiert	800
GR	m	5;06	generalisiert	400

2.2. Bestimmungsmethoden

Nach Blutentnahme, Gerinnung und Zentrifugation wurden die Proben bis zur Bestimmung bei -20° C aufbewahrt.

Sämtliche Substanzen wurden radioimmunologisch nach dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindung bestimmt.

Für Prolaktin wurde der RIA-Kit von Pharmacia, Freiburg, für ACTH der Kit von Mallinckrodt, Dietzenbach und für Cortisol der Kit von Serono, Freiburg, verwendet.

Die Serummelatoninspiegel wurden nach der RIA-Methode von Rollag und Niswander (1976) bestimmt, wobei als Tracer jodiertes N-3-(4-Hydroxyphenyl)-Propionyl-5-Methoxytrpptamin benutzt wurde. Serotonin wurde mit der Methode von Manz et al. (1985) gemessen, die den Gesamt-Serotoningehalt im Blut bestimmt.

2.3. Statistische Analysen

2.3.1. Cosinor Rhythmometrie

Zur quantitativen Evaluation der Hormonrhythmen benutzten wir die Population Mean-Cosinor Methode nach Nelson et al. (1979), die drei Rhythmusparameter bestimmt, nämlich Mesor (Zentraltendenz, bei nicht äquidistanten Meßpunkten nicht mit dem arithmetischen Mittel identisch), Amplitude und Acrophase.

Die Berechnungen wurden durchgeführt auf einem TRS-80 Minicomputer der Firma Tandy mit dem für diesen Rechner von uns bearbeiteten Programm "COSINA" von Monk und Fort (1983). Dieses Programm liefert für jede Zeitserie nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnete Schätzungen für Mesor, Amplitude und Acrophase, sowie das arithmetische Mittel sämtlicher Werte einer Meßreihe. Außerdem werden verschiedene

Maße für die Güte der Anpassung an die sinusoide Kurve errechnet. Das Programm ist interaktiv und flexibel auch für die Vorgabe anderer Periodenlängen nutzbar.

Zur statistischen Prüfung auf Existenz des Rhythmus (Rhythmus-Test) sowie der Differenzen von Mesor und Amplituden-Acrophasenvektor zwischen den Gruppen verwendeten wir die bei Nelson et al. (1979) angegebenen Verfahren. Diese Berechnungen wurden ebenfalls auf dem TRS-80 mit einem von uns geschriebenen Programm durchgeführt.

Der a.a.O. beschriebene Mesor-Test, der einem T-Test für unabhängige Stichproben entspricht, gibt für korrelierende Stichproben eine unzutreffende Signifikanzprüfung, da er nicht die gesamte durch die Daten gelieferte Information ausnutzt. Veränderungen des Mesors durch die Carbamazepin-Medikation prüften wir deshalb mit dem T-Test für abhängige Stichproben auf Signifikanz (Clauß und Ebner, 1975).

Da nach Lienert (1978) die Cosinor-Methode auch als deskriptives Verfahren betrachtet werden kann, sahen wir uns berechtigt, Mesordifferenzen auch dann auf Signifikanz zu prüfen, wenn der Rhythmus-Test nicht signifikant war. Dies ist auch deshalb zulässig, weil der Mesor dem arithmetischen Mittel sämtlicher Meßwerte für äquidistante Punkte einer circadianen Periode entspricht.

2.3.2. FRIEDMAN-Rangvarianzanalyse

Die FRIEDMAN-Rangvarianzanalyse (Clauß und Ebner, 1975), eine parameterfreie Varianzanalyse für abhängige Daten, prüft die Zeitreihen auf Effektivität des Zeitfaktors unter Ausschaltung der Variabilität aus den interindividuellen Unterschieden. Die dabei anfallenden Rangsummen-Scores jedes Meßzeitpunktes liefern darüber hinaus weitere Information über den Zeitpunkt der höchsten Hormonspiegel, ohne von Einzelwert-Ausreißern beeinflußt zu werden. Rangvarianzanalysen

für jede Meßreihe sowie die Mittelwerte aller Meßpunkte wurden auf einem Sharp scientific calculator EL-512 berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Melatoninspiegel bei normalen Kindern verschiedener Altersgruppen

Die durchschnittlichen Melatoninprofile in den vier Altersgruppen zeigt die Abb. 1. Die Ergebnisse der Cosinor-Analyse sind in der Tab. 2 zusammengestellt.

Tab. 2: Ergebnisse der Population Mean-Cosinor Analyse für Melatonin in verschiedenen Altersgruppen: Rhythmus-Test, mittlerer Mesor mit Standardabweichung (SD), Mesorbereich und Signifikanz des Mesorunterschieds (Mesor-Test, einseitig), Mittelwert und Bereich von Amplitude und Acrophase, Acrophase in % des Mesors, Signifikanz des Amplituden-Acrophasen-Tests.

Gruppe	n	Rhythmus-Test (P<)	Mesor Mittel ± SD	Bereich	Signif. d. Mesordifferenz (p<)
1- 5 J.	10	0.001	152 ± 47	93-210	0.005
6-10 J.	11	0.001	95 ± 24	61-141	0.005
11-14 J.	8	0.001	55 ± 12	37- 76	0.05
15-18 J.	8	0.01	39 ± 12	15- 54	

Gruppe	Amplitude Mittel	Amplitude Bereich	% d. Mesors	Acrophase (h:min) Mittel	Acrophase (h:min) Bereich	Signif. der Ampl.-Acrophasen-Diff. (p<)
1- 5 J.	129	47-183	85	1:56	2:49 - 4:03	0.005
6-10 J.	71	44-119	75	2:19	23:14 - 4:38	0.1
11-14 J.	47	22- 70	85	2:55	2:01 - 4:08	0.001
15-18 J.	26	21- 48	64	1:35	21:52 - 3:47	

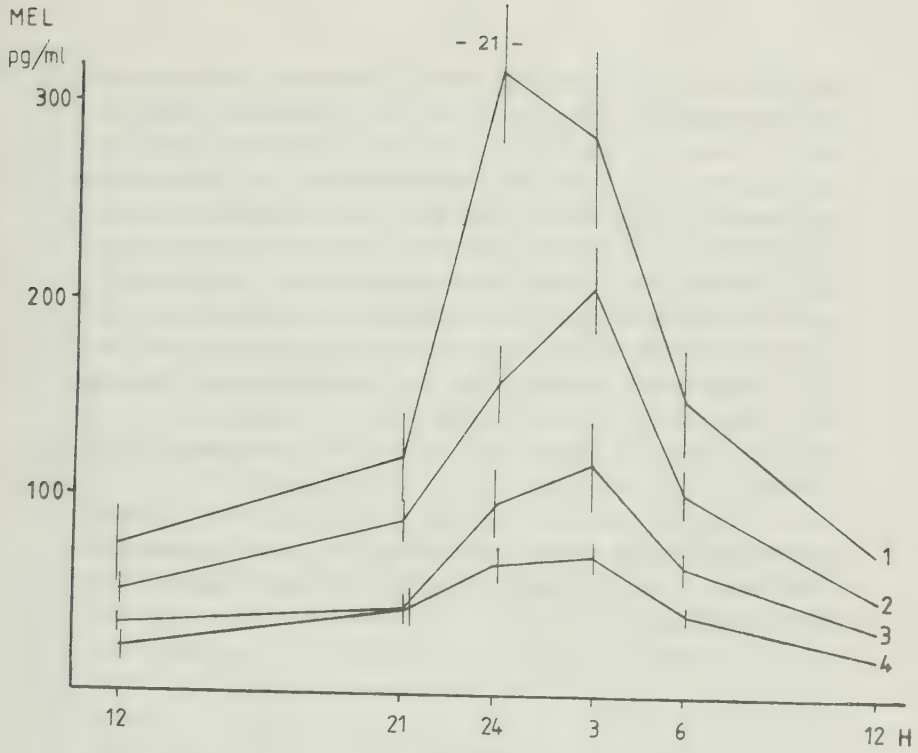

Abb. 1: Mittlere Tag-Nacht-Profile des Serum-Melatonins (± SEM) für die Altersgruppen 1-5 J. (1), 6-10 J. (2), 11-14 J. (3) und 15-18 J. (4) bei Gesunden.

Melatoninspiegel zeigten einen signifikanten Rhythmus in jeder Altersgruppe ($p < 0.01$). Von den jüngsten bis zu den ältesten Kindern nimmt der Mesor beständig ab auf etwa 25 % des Ausgangswertes. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind bei allen Vergleichen signifikant. Der Erniedrigung des Mesors parallel geht eine Reduktion der Amplitude. Die Acrophase verschiebt sich mit zunehmendem Alter weiter in die frühen Morgenstunden, lediglich für die Adoleszenten (Gruppe 4) tritt eine Vorverlagerung ein. Die Prüfung des Amplituden-Acrophasen-Vectors erbringt lediglich beim Vergleich von Gruppe 2 mit Gruppe 3 eine nur tendenziell ($p < 0.10$) bestätigte Verschiebung, die übrigen Differenzen sind signifikant.

Die FRIEDMAN-Rangvarianzanalyse war für jede Gruppe hochsignifikant ($p < 0.001$) und bestätigte somit den Nachweis der circadianen Periodik.

3.2. Melatonin-, Prolaktin-, Serotonin-, Cortisol- und ACTH-Rhythmen bei Kindern mit epileptischen Anfällen

Die Mittelwerte (± Standardabweichung) für jeden Meßzeitpunkt über alle Patienten sind aus der Tab. 3 zu entnehmen. Die Ergebnisse der Cosinoranalyse sind in der Tab. 4 aufgeführt. Tab. 5 stellt die Ergebnisse der Rangvarianzanalysen zusammen. Die Einzelprofile sowie der durchschnittliche Verlauf der bestimmten Serumspiegel sind in den Abbildungen 2 bis 6 dargestellt.

Melatonin zeigte einen signifikanten Rhythmus sowohl vor als auch unter Therapie. Der Cosinor-Rhythmus-Test wurde in der Therapiebedingung allerdings erst nach Wurzeltransformation der Maßzahlen signifikant. Dies ist ein übliches Verfahren zum Ausgleich von Verletzungen der zugrunde liegenden Annahmen (bivariate Normalverteilung und Unabhängigkeit der Residuen). "Usually statistical analysis in terms of the new scale is as meaningful as analyses in the original scale ..." (Bingham et al., 1982, S. 424). Die Berechtigung dieser Korrektur wird auch durch den Nachweis der Signifikanz des Zeitfaktors im FRIEDMAN-Test vor und mit Therapie belegt. Wie erwähnt zeichnet sich der FRIEDMAN-Test gerade dadurch aus, daß er keine Annahmen einer bestehenden Normalverteilung zugrunde legt. Die Analyse der Profile (Abb. 2) zeigt auch, daß keine andersgeartete Periodizität (wie z. B. bimodaler Verlauf in Folge einer ultradianen Periodik) diesen Befund bedingt.

Tab. 3: Arithmetisches Mittel (± SD) für die Meßzeitpunkte von 9 Uhr bis 6 Uhr für Kinder mit epileptischen Anfällen (n=9, für Serotonin n=4) vor und mit Carbamazepintherapie.

		9 Uhr	12 Uhr	15 Uhr	18 Uhr	21 Uhr	24 Uhr	3 Uhr	6 Uhr
MEL	vor	55,6 ± 38,5	68,1 ± 44,7	76,7 ± 75,9	84,5 ± 83,8	146,2 ± 109,5	225 ± 168,5	199 ± 153	99,5 ± 75,6
MEL	mit	61,7 ± 40,2	79,4 ± 106,4	69,0 ± 66,0	49,6 ± 46,5	94,3 ± 62,8	137,5 ± 120,2	144,7 ± 113	94,5 ± 77,1
PRL	vor	4,9 ± 2,3	4,1 ± 2,5	4,6 ± 2,3	5,0 ± 2,2	5,4 ± 3,3	10,4 ± 5,8	9,6 ± 3,8	8,7 ± 5,3
PRL	mit	5,1 ± 3,1	4,5 ± 3,1	5,9 ± 3,2	7,0 ± 3,9	6,4 ± 3,2	10,0 ± 6,9	8,6 ± 5,0	7,6 ± 2,7
SERO	vor	157 ± 115	109 ± 81	74 ± 57	107 ± 86	114 ± 80	94 ± 74	78 ± 64	143 ± 75
SERO	mit	53 ± 59	60 ± 61	54 ± 25	70 ± 66	93 ± 43	42 ± 17	63 ± 80	51 ± 53
CORT	vor	14,0 ± 6,7	10,6 ± 5,9	8,8 ± 4,2	6,2 ± 2,8	2,1 ± 0,7	4,0 ± 2,8	8,2 ± 4,0	17,6 ± 3,9
CORT	mit	11,9 ± 4,3	11,9 ± 6,2	9,2 ± 7,3	5,8 ± 4,7	2,4 ± 1,9	2,1 ± 1,4	10,2 ± 5,6	14,9 ± 4,7
ACTH	vor	7,9 ± 6,4	9,7 ± 12,1	7,4 ± 11,3	12,6 ± 12,5	4,9 ± 5,0	2,9 ± 4,2	6,0 ± 7,7	9,4 ± 11,7
ACTH	mit	10,9 ± 13,9	11,5 ± 14,9	12,2 ± 14,7	16,8 ± 22,0	21,4 ± 36,3	11,3 ± 16,6	10,1 ± 13,5	13,9 ± 12,2

Ergebnisse der Population Mean-Cosinor Analyse

Hormon	Bedingung (vor/mit Therapie)	n	Rhythmus-Test (p<)	Mesor Mittel ± SD	Bereich	Signif. d. Mesordifferenz (p<)
MEL	vor	9	0.05	120 + 83	18 - 247	0.05
MEL	mit	9	0.05*	89 + 63	8,6 - 168	
PRL	vor	9	0.01	6,6 + 2,7	4,0 - 11,7	n.s.
PRL	mit	9	0.05	6,9 + 3,0	3,9 - 12,0	
SERO	vor	4	0.05	106 + 74	25 - 193	0.05
SERO	mit	4	n.s.	57 + 46	18 - 123	
CORT	vor	9	0.001	8,9 + 2,6	4,3 - 13,5	n.s.
CORT	mit	9	0.001	8,6 + 3,4	3,6 - 12,7	
ACTH	vor	9	n.s.	7,6 + 7,9	0,9 - 22,4	n.s.
ACTH	mit	9	n.s.	13,5 + 15,0	2,7 - 44,7	

Tab. 4a: Ergebnisse der Population Mean-Cosinor Analyse: Rhythmus-Test, mittlerer Mesor mit Standardabweichung (SD), Mesorbereich und Signifikanz des Mesorunterschieds (T-Test für abhängige Stichproben, einseitig) vor und mit Carbamazepintherapie für Melatonin (pg/ml), Prolaktin (ng/ml), Serotonin (ng/ml), Cortisol (ug/dl) und ACTH (pg/ml).

* nach Wurzeltransformation der Maßzahlen

Hormon	Bedingung (vor/mit Therapie)	Amplitude Mittel	Amplitude Bereich	% des Mesor	Acrophase (h:min) Mittel	Acrophase (h:min) Bereich
MEL	vor	76	19 - 169	63	0:36	21:10 - 4:09
MEL	mit	34	7 - 151	38	2:23	22:17 - 9:56
PRL	vor	2,9	1,3 - 6,2	44	2:32	23:56 - 5:42
PRL	mit	2,1	0,9 - 6,9	30	0:59	20:07 - 8:34
SERO	vor	14,3	4,6 -33,4	13	9:03	7:32 - 13:03
SERO	mit	8,6	12,8 -25,3	15	19:55	9:07 - 22:23
CORT	vor	6,2	6,2 -10,1	69	8:11	6:50 - 10:10
CORT	mit	5,7	4,4 - 7,3	66	8:34	6:27 - 10:22
ACTH	vor	2,5	0,6 - 7,8	33	12:51	0:05 - 17:17
ACTH	mit	3,3	0,1 -38,9	24	19:15	6:21 - 21:19

Tab. 4b: Ergebnisse der Population Mean-Cosinor Analyse (Ftsg.): Mittelwert und Bereich von Amplitude und Acrophase, Amplitude in % des Mesors, vor und mit Carbamazepintherapie für Melatonin (pg/ml), Prolaktin (ng/ml), Serotonin /ng/ml), Cortisol (ug/dl) und ACTH (pg/ml).

Der Amplituden-Acrophasentest zeigte für kein Hormon eine signifikante Veränderung unter der Therapie.

Hormon	Bedingung	Signifikanz FRIEDMAN-Test ($p <$)	Zeitpunkt mit max. Rangsummen-Score	Verteilung der Maßzahlen über die Zeit
Melatonin	vor Ther.	0.001	24 Uhr	unimodal
Melatonin	mit Ther.	0.001	3 Uhr	unimodal
Prolaktin	vor Ther.	0.001	24 Uhr	unimodal
Prolaktin	mit Ther.	0.001	3 Uhr	unimodal
Serotonin	vor Ther.	0.1	(9 Uhr)	(bimodal)
Serotonin	mit Ther.	n.s.	(18=21 Uhr)	(unimodal)
Cortisol	vor Ther.	0.001	6 Uhr	unimodal
Cortisol	mit Ther.	0.001	6 Uhr	unimodal
ACTH	vor Ther.	n.s.	(18 Uhr)	(bimodal)
ACTH	mit Ther.	n.s.	(21 Uhr)	(unimodal)

Tab. 5: Ergebnisse der FRIEDMAN-Rangvarianzanalyse für die Signifikanz des Rhythmus von Melatonin, Prolaktin, Serotonin, Cortisol und ACTH (n=9, bei Serotin n=4) im Serum vor und mit Carbamazepin-Therapie über die Meßzeitpunkte 9, 12, 15, 18, 21, 24, 3 und 6 Uhr.

Unter der Therapiebedingung war der Mesor signifikant niedriger, diese Reduktion zeigte sich auch bei jedem einzelnen Probanden. Die Prüfung der einzelnen Meßzeitpunkte ergab, daß diese Differenz durch einen unter Carbamazepin abgeschwächten nächtlichen Anstieg (signifikante Unterschiede um 21, 24 und 3 Uhr, $p < 0.05$ im T-Test für abhängige Stichproben, einseitig) bedingt war, während im weiteren Tagesverlauf kein Unterschied bestand. Der kombinierte Amplituden-Acrophasen-Test zeigte keine überzufällige Verschiebung der Rhythmuskennwerte.

Bei Prolaktin bestand ein circadianer Rhythmus vor und unter der Therapie, wie beide statistischen Analysemethoden übereinstimmend ergaben, ohne daß die Therapie zu einer signifikanten Verschiebung führte.

Mit Vorsicht zu interpretieren sind die lediglich auf 4 auswertbaren Zeitreihen aufbauenden Serotonin-Werte. Vor Therapiebeginn konnte ein Rhythmus nachgewiesen werden (Cosinor $p < 0.05$, FRIEDMAN $p < 0.10$), der unter Carbamazepin nicht mehr statistisch zu sichern war. Auffallend war jedoch eine deutliche, bei allen 4 Patienten zu beobachtende Abnahme der Blutspiegel, die den Mesor-Test signifikant werden ließ. Während vor der Therapie ein bimodaler Verlauf mit einem Gipfel um 9 Uhr und einem zweiten Gipfel um 21 Uhr vorherrschte, fiel unter Carbamazepin lediglich ein Anstieg um 21 Uhr auf.

Cortisol- Rhythmen waren signifikant mit beiden statistischen Methoden nachzuweisen, ohne daß die Therapie eine Veränderung bewirkte.

Dagegen war für ACTH ein Rhythmus unter keiner Bedingung zu finden. Die Mesorerhöhung in der Therapiebedingung (von 7,6 pg/ml auf 13,5 pg/ml) erreichte keine statistische Signifikanz.

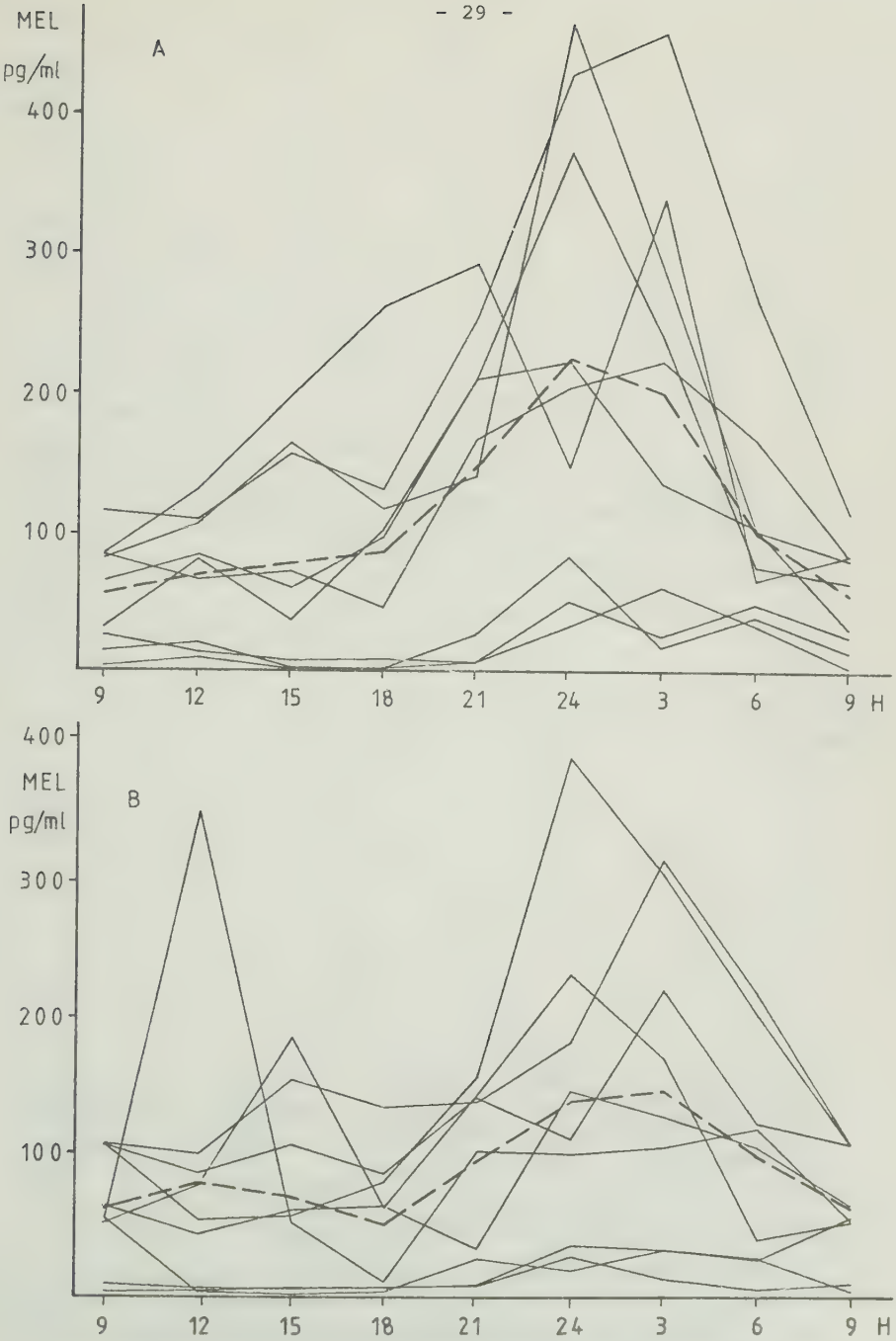

Abb. 2: Einzelprofile und Mittelwerte (--) für Serum-Melatonin vor (A) und unter (B) Carbamazepintherapie.

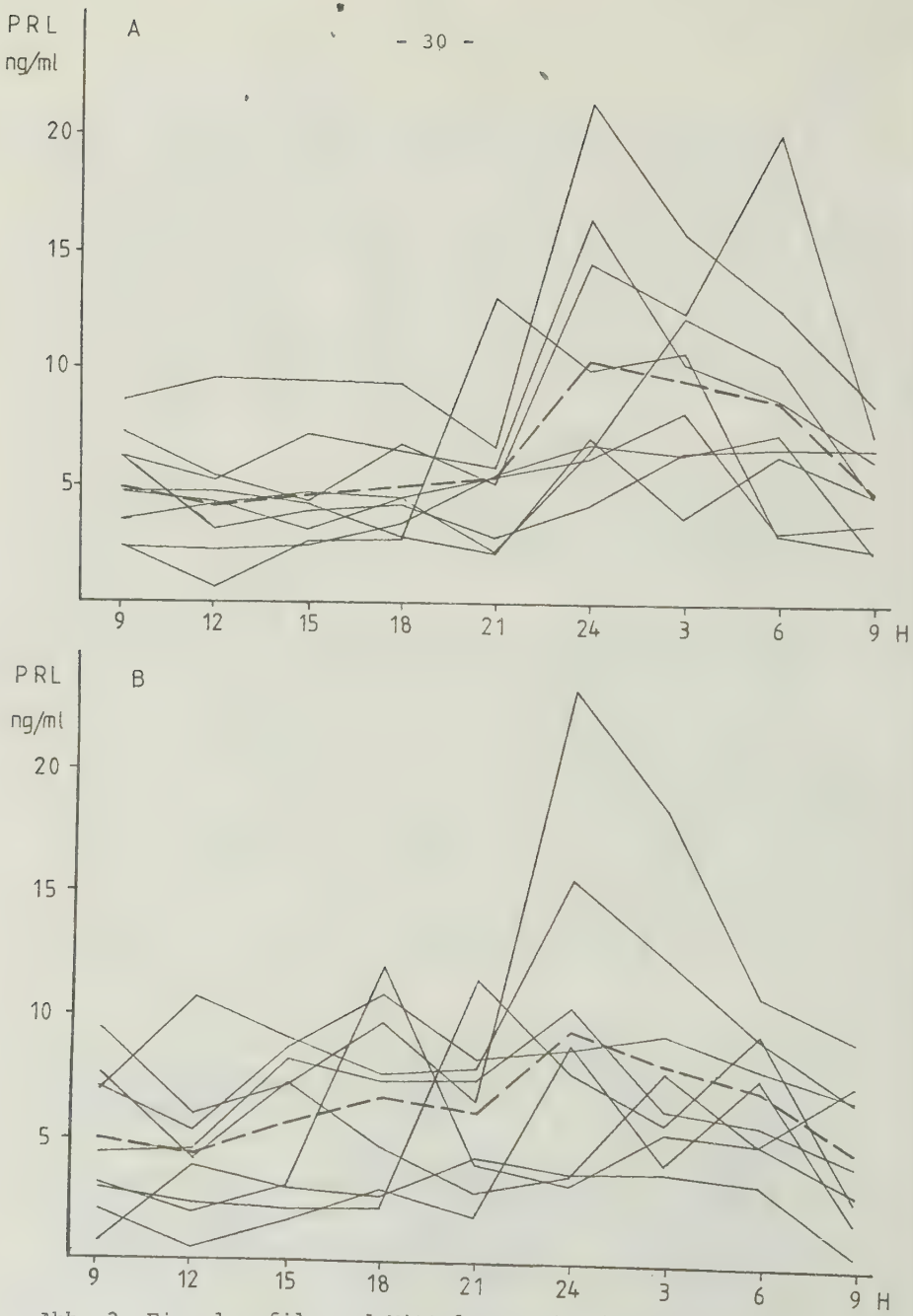

Abb. 3: Einzelprofile und Mittelwerte (---) für Serum-Prolaktin vor (A) und unter (B) Carbamazepintherapie.

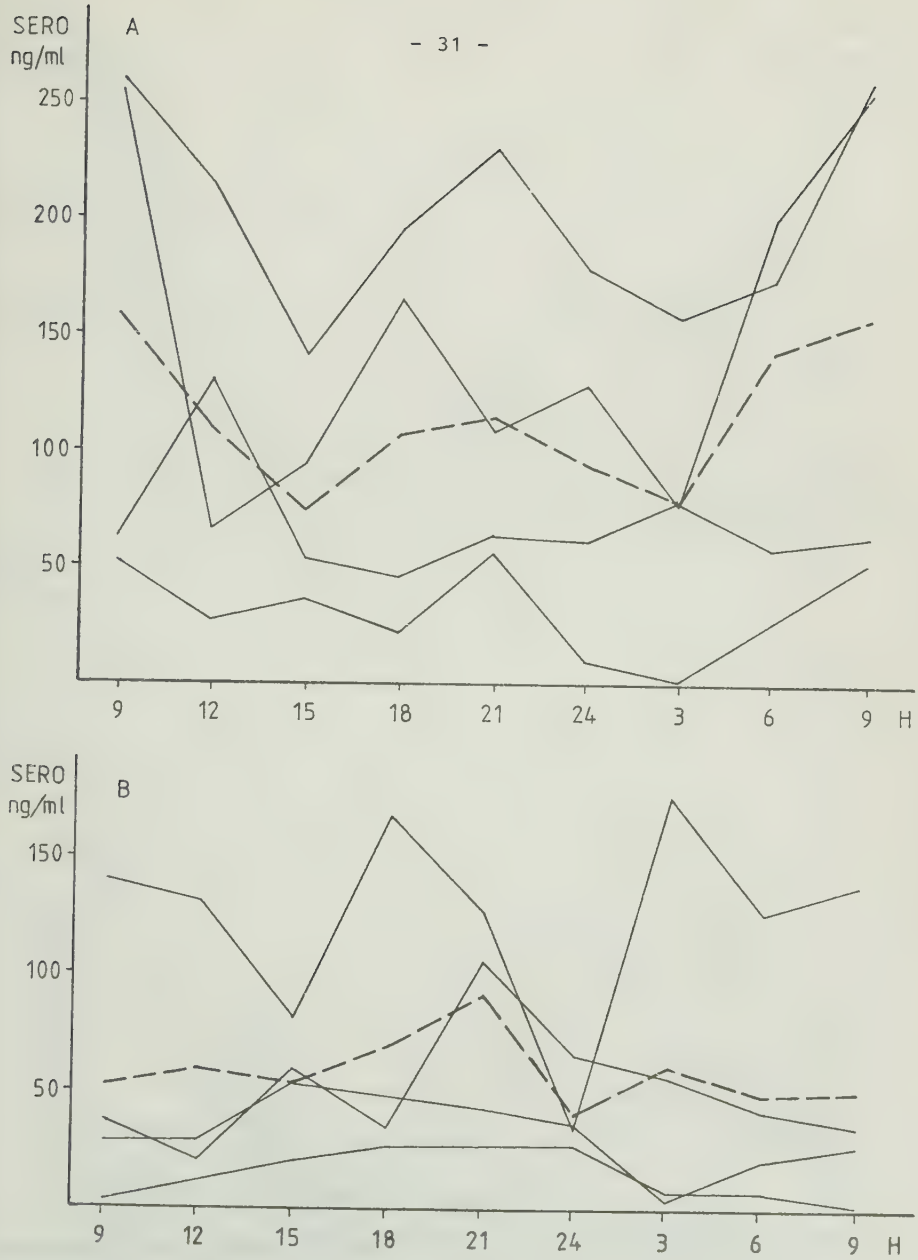

Abb. 4: Einzelprofile und Mittelwerte (---) für Serotonin im Blut vor (A) und unter (B) Carbamazepintherapie.

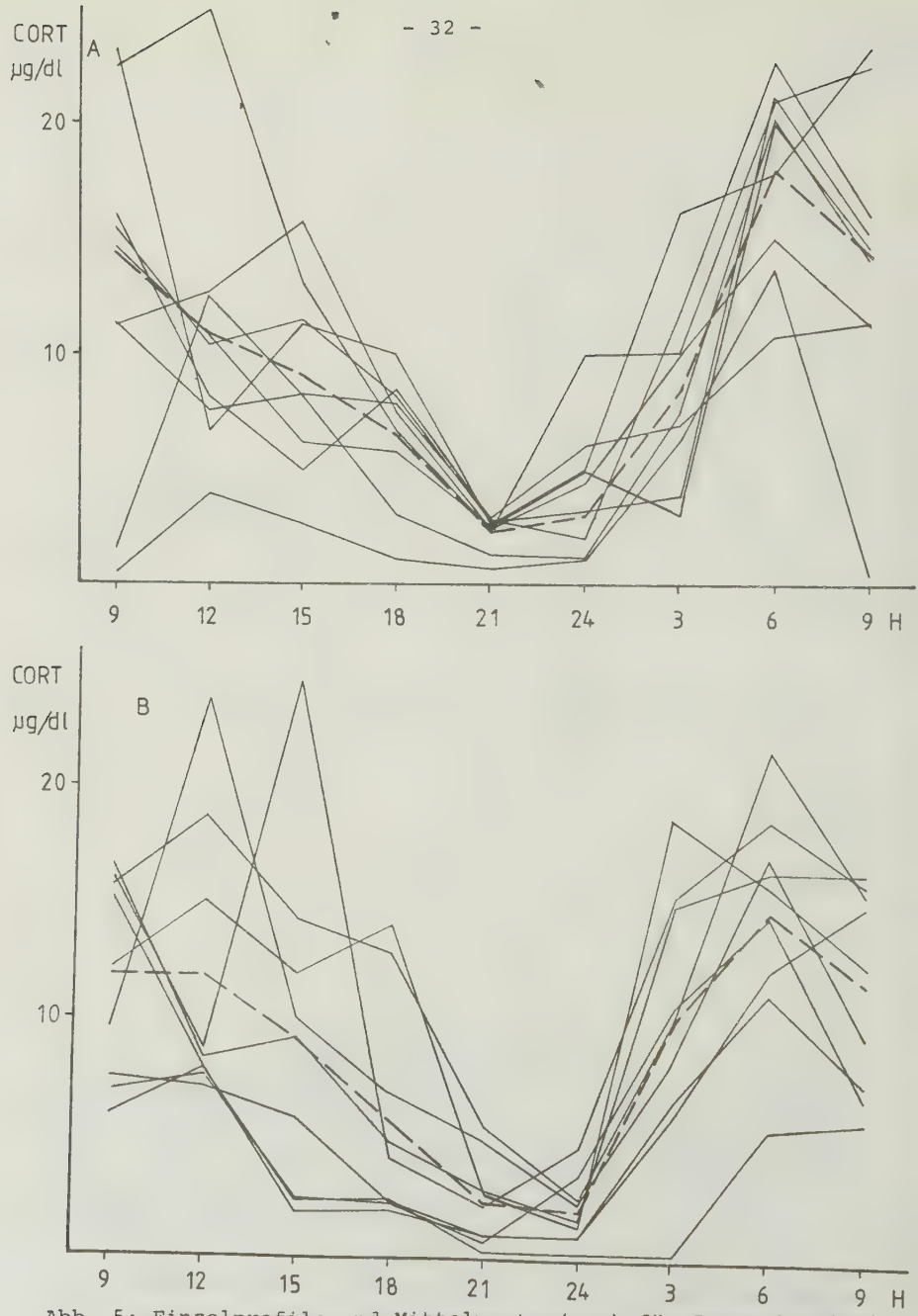

Abb. 5: Einzelprofile und Mittelwerte (---) für Serum-Cortisol vor (A) und unter (B) Carbamazepintherapie.

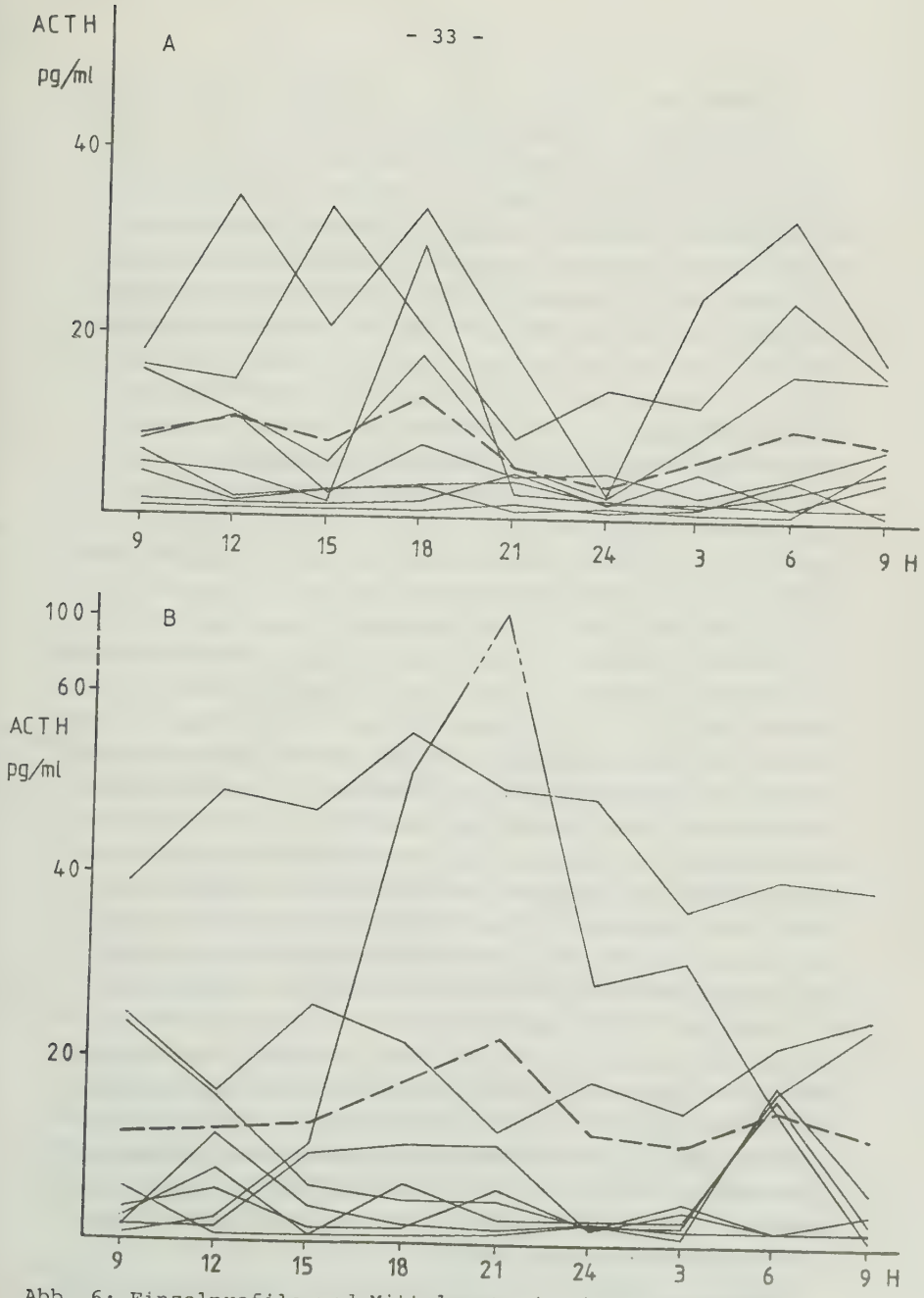

Abb. 6: Einzelprofile und Mittelwerte (---) für Serum-ACTH vor (A) und unter (B) Carbamazeptintherapie.

4. Diskussion

4.1. Bewertung der statistischen Methoden

Die Ergebnisse der Cosinor-Analyse und der FRIEDMAN-Analyse zum Nachweis eines circadianen Rhythmus konvergieren praktisch vollständig, obwohl die der Cosinor-Methode zugrunde liegende Annahme einer streng sinusoidalen Schwingung eher unnatürlich ist und deshalb auf heftige Kritik gestoßen ist (van Cauter und Huyberechts, 1973). Ultradiane Rhythmen und unsystematische hochfrequente Sekretionsepisoden werden aber offensichtlich bei der Mittelung über mehrere Versuchspersonen gut eliminiert. Zu beachten ist allerdings die Empfindlichkeit der Cosinor-Methode gegen Verletzungen ihrer Voraussetzungen. In der Untersuchung an Kindern verschiedener Altersgruppen haben wir gezeigt, daß mit zunehmendem Alter bis zur Adoleszenz Mesor und Amplitude des Melatonin-Rhythmus in etwa proportional auf 25 % des Ausgangswertes abnehmen. Da wir in der Gruppe der Anfallspatienten über alle Altersgruppen mitteln mußten, war die Verteilung der Melatonin-Rhythmus-Kennwerte sehr heterogen, was sich in der Therapie-Bedingung in Folge der zusätzlichen Mesor-Abnahme noch stärker auswirkte. Die Signifikanz des Rhythmus-Tests war deshalb erst nach Normalisierung der Verteilung durch Maßzahltransformation zu erreichen. Glaser (1978) gibt Hinweise für die Wahl des Transformationsverfahrens. Dieses Vorgehen wird auch explizit für die Cosinor-Analyse empfohlen (Bingham et al., 1982). In unserem Fall wäre auch die Verwendung von Prozentwerten der Amplitude bezogen auf den Mesor für jeden Patienten eine mögliche Alternative gewesen (Nelson et al., 1979). Um die Nullhypothese nicht fälschlicherweise anzunehmen, sollte deshalb bei der Durchführung der Cosinor-Analyse die Erfüllung der Voraussetzungen geprüft, oder - wie in unserem Fall geschehen - zusätzlich mit einem parameterfreien Verfahren die Existenz eines Rhythmus gesichert werden.

Wie wir gezeigt haben, ist die Cosinor-Methode auch geeignet, globale Veränderungen einer Tag-Nacht-Schwankung zu erkennen. Weniger zutreffend ist dagegen die Feinanalyse einer Veränderung. Die Mesor-Reduktion für Melatonin unter Carbamazepin-Medikation suggeriert eine über die gesamte Periodik hinweg erfolgte Spiegelerniedrigung. Wie die post-hoc durchgeführten T-Tests ergeben haben, ist aber der Effekt vorwiegend durch einen verringerten nächtlichen Anstieg bedingt.

Zusammenfassend läßt sich mit van Cauter und Huyberechts (1973) urteilen, daß bei Rhythmusforschungen mit bekannter Periodenlänge die Cosinormethode - sofern kritisch verwendet - geeignet ist, Existenz, Amplitude und Phase eines Rhythmus zu evaluieren und Gruppenunterschiede zu prüfen.

4.2.1. Melatonin-Rhythmus in verschiedenen kindlichen Altersgruppen

Melatonin wird in sekretorischen "bursts" mit einer Halbwertszeit von ca. 20 Minuten (Penny, 1985) ins Blut abgegeben. Unsere Ergebnisse zeigen einen unzweideutigen Tag-Nacht-Rhythmus für Melatonin in allen Untersuchungsbedingungen. Maxima, bzw. Acrophasen lagen jeweils in den Stunden von Mitternacht bis 3 Uhr morgens. Die Amplituden der Rhythmen sind wesentlich größer als für die übrigen Hormone, lediglich bei Cortisol erreicht das Verhältnis von Amplitude zu Mesor eine vergleichbare Relation.

Die Ergebnisse unserer Cosinor-Analyse belegen eine Abnahme der mittleren Melatoninspiegel mit gleichzeitiger Abnahme der Amplitude des nächtlichen Anstiegs in der Entwicklung von der frühen Kindheit bis zur Adoleszenz. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Gupta et al. (1983), die bei zweimaliger Blutentnahme zur Mittagszeit und um Mitternacht einen deutlichen Rückgang des nächtlichen Anstiegs mit zunehmender Reife der Kinder (von 1 bis

15 Jahren) gezeigt hatten. Ähnliches hatten Waldhauser et al. (1984) berichtet. Auch wenn andere Arbeitsgruppen z. T. zu widersprechenden Befunden kamen (Gegenüberstellung bei Gupta, 1986), dürfte inzwischen kein Zweifel mehr an der Abnahme des nächtlichen Melatonin-Anstiegs bestehen. Sobald der Melatonin-Rhythmus im 1. Lebensjahr etabliert ist (Attanasio et al., 1986), setzt sich diese Veränderung über das ganze Leben hinweg fort, wie bei Erwachsenen von Bartsch et al. (1983) übereinstimmend mit Toitou et al. (1981) für Serum-Melatonin und von Brown et al. (1979) für Melatonin im Liquor cerebrospinalis gezeigt wurde. Gupta (1986) vermutet, daß der markanten Veränderung während der kindlichen Entwicklung eine andere Qualität zukommt als der weniger deutlichen im Erwachsenenalter.

Mit zunehmendem Alter verlagert sich die Acrophase etwas in die Morgenstunden, doch weicht die Gruppe der Adoleszenten hiervon ab. Ob veränderte Aktivitätsmuster und späterer Schlafbeginn dazu beitragen, muß offen bleiben.

Die Melatoninperiodik ist losgelöst vom Schlaf, selbst die experimentelle Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus führte bei Vaughan et al. (1976) tagsüber nicht zu einem schlafinduzierten Melatonin-Anstieg. Bemerkenswert ist auch die Stabilität des circadianen Melatonin-Rhythmus unter extremen Licht-Verhältnissen, wie Broadway et al. (1986) an Männern einer Antarktis-Forschungsstation sowohl im Winter (mit ausschließlich künstlichem Licht) als auch in den übrigen Jahreszeiten zeigten. Erst bei einer Dauerbeleuchtung mit über 2000 lux wird die Periodik beim Menschen supprimiert (Aschoff, 1985). Hierin unterscheidet sich der Mensch von der gesamten Tierreihe, bei der normale Lichtstärken ausreichen, um den Melatoninanstieg zu verhindern.

4.2.2. Melatonin bei Kindern mit epileptischen Anfällen

Auch die Gruppe der Anfallspatienten zeigte einen ausgeprägten circadianen Melatonin-Rhythmus. Da diese klinische Gruppe sich altersmäßig heterogen zusammensetzte, können wir keine statistischen Vergleiche mit den normalen Kindern der ersten Untersuchung anstellen. Bei der Analyse der individuellen Rhythmuskennwerte zeigte sich aber, daß die circadiane Periodik jedes der Anfallspatienten ungefähr den altersentsprechenden Werten folgte.

Attanasio (1986) hatte bei Kindern mit schweren intrauterin oder im ersten Lebensjahr erworbenen ZNS-Schäden mit nachfolgender Entwicklungsbeeinträchtigung Störungen der circadianen Rhythmen bei Melatonin und teilweise auch Prolaktin gefunden. Die Läsion der Hirnsubstanz umfaßte dabei ausgedehnte Areale.

Bei unseren Kindern mit partiellen und generalisierten Anfällen sind die klinischen Zeichen auf abnorme Erregungsvorgänge in anatomisch umschriebenen Neuronensystemen (epileptischer focus) zurückzuführen. Es zeigt sich dabei keine erkennbare Alteration des Melatoninrhythmus. Eine Läsion, bzw. funktionelle Beeinträchtigung der rhythmussteuernden Strukturen und Bahnen liegt demnach nicht vor.

4.3. Prolaktin bei Kindern mit epileptischen Anfällen

Für Prolaktin konnten wir ebenfalls einen signifikanten Tag-Nacht-Rhythmus evaluieren. Für den nächtlichen Prolaktin-Anstieg ist eine enge Beziehung zum Schlaf gesichert. Der Spiegel beginnt innerhalb einer Stunde nach Schlafeintritt zu steigen und bleibt auf deutlich erhöhtem Niveau, bis er nach dem Erwachen wieder absinkt. Einer Schlafumkehr geht auch eine Verschiebung des Prolaktin-Rhythmus parallel (Sassin et al., 1973).

Obwohl wir das Schlafverhalten unserer Patienten nicht kontrollieren konnten, kann bei stationär behandelten Kindern doch von einem geregelten Wach-Schlaf-Wechsel ausgegangen werden. Mit Durchschnittswerten (vor Therapie) von ca. 5.0 ng/ml um 18 Uhr, 5,4 ng/ml um 21 Uhr und einem Anstieg auf 10,4 ng/ml um Mitternacht entsprechen unsere Daten ziemlich genau den von Culebras und Miller (1984) mitgeteilten Werten ihrer gesunden Kontrollgruppe (4,4 ng/ml bei Schlafbeginn und 9,4 ng/ml 210 Minuten später). Die von Matz (1985) postulierte Erhöhung der Prolaktin-Aktivität bei erwachsenen Grand-Mal-Patienten ist deshalb für unsere Gruppe kindlicher Patienten zurückzuweisen. Bei genauer Betrachtung der Matzschen Daten fällt auf, daß er zum einen mit extrem niedrigen Kontrollwerten verglich (2,4 ng/ml) und zum anderen die circadiane Periodik nicht ausreichend berücksichtigte, da er bei Blutabnahmen um 8 Uhr genau im Bereich des morgendlichen Spiegelabfalls maß. In dieser Phase können natürlich große Prolaktin-Spiegel-Veränderungen durch kleine Verschiebungen des Schlaf-Wach-Zyklus bedingt sein.

4.4. Serotonin bei Kindern mit epileptischen Anfällen

Meßwerte für Serotonin-Rhythmen im Blut konnten wir nur bei 4 Patienten bestimmen, unsere Schlußfolgerungen müssen deshalb zurückhaltend sein. Vor Therapie ließ sich mit der Cosinor-Methode ein circadianer Rhythmus sichern mit der Acrophase um 9:03 Uhr. Die Inspektion der Profile (Abb. 4a) legt jedoch einen zweiten niedrigeren peak um 21 Uhr nahe. Auch Attanasio (1986) hatte bei Gesunden zwischen 7 und 40 Jahren einen bimodalen Verlauf beobachtet, jedoch lagen die peaks um 15 und um 24 Uhr. Die mittleren Werte der Serotonin-Profile entsprechen einander in beiden Untersuchungen. Unsere Daten stehen hier wiederum im Gegensatz zu Matz (1985) und erlauben nicht die Schlußfolgerung erniedrigter serotoninerger Aktivität.

Serotonin zeigt bereits kurz nach der Geburt einen ausgeprägten Rhythmus mit deutlich erhöhten nächtlichen Werten (Attanasio et al., 1986), der jedoch in etwa gleichem Ausmaß an Amplitude und mittlerer Höhe verliert, wie sich der Melatonin-Rhythmus etabliert. Die Bedeutung der Serotonin-Oszillation ist noch völlig unklar. Serotonin wird von den meisten Zellen in situ aus Tryptophan synthetisiert und kann die Blut-Hirn-Schranke nur in unwesentlichen Mengen passieren (Goodman und Goodman, 1985), so daß es auch in der Epiphyse als Zwischenschritt bei der Melatonin-Synthese neu synthetisiert werden muß. Die Serotonin-Synthese ist abhängig vom Tryptophanangebot in der Nahrung und nachfolgend im Blut (Fernstrom, 1979), doch kann damit die circadiane Periodik nicht ausreichend erklärt werden, wie die Daten von Attanasio et al. (1986) an in dreistündigem Intervall gefütterten Neugeborenen belegen. Der größte Teil des körpereigenen Serotonins stammt aus den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts. Im Blut ist Serotonin vorwiegend in den Thrombozyten lokalisiert. Diese sind selbst nicht zur Serotonin-Synthese in der Lage, sondern nehmen es bei der Magen-Darm-Passage auf. Wegen des aktiven Uptake-Mechanismus werden sie auch als Modell präsynaptischer serotoninerger Neurone betrachtet.

Für Rückschlüsse auf die Serotonin-Umsätze im Gehirn wären aber Bestimmungen des Metaboliten 5-HIAA nowendig, der die Blut-Liquor-Schranke passieren kann.

Wir können also aus unseren Daten nur die vorläufige Schlußfolgerung ziehen, daß wir einen circadianen Rhythmus von Serotonin im Blut gezeigt haben, der wahrscheinlich in der Körperperipherie entsteht, am ehesten im Magen-Darm-Trakt. Zeitlich besteht kein Zusammenhang mit dem Melatoninrhythmus.

4.5. ACTH und Cortisol bei Kindern mit epileptischen Anfällen

Der Verlauf des Plasma-Cortisol-Spiegels ist als Paradigma des circadianen Rhythmus bezeichnet worden (Krieger, 1979). Auch in unserem Patientenkollektiv war dieser Rhythmus sehr deutlich nachzuweisen. Die Acrophase lag mit 8:11 Uhr in den frühen Morgenstunden, auch der übrige gemittelte Verlauf deckt sich völlig mit den in der Literatur berichteten Oszillationen (beispielsweise Goldman et al., 1984). Cortisol wird bekanntlich gesteuert über die CRF-kontrollierte ACTH-Ausschüttung. Es erstaunt deshalb, daß in unseren Daten kein paralleler ACTH-Rhythmus nachgewiesen werden konnte.

In den wenigen anderen Studien, bei denen parallel Cortisol und ACTH gemessen worden waren, hatten sich z. T. ähnliche Diskrepanzen gezeigt (Übersicht bei Krieger, 1979). Diese Befunde können nicht mit biologischer Inaktivität des gemessenen ACTHs erklärt werden, da in der Studie von Krieger et al. (1975) hohe Korrelationen zwischen den radioimmunologisch und den in einem Bio-Assay bestimmten Werten bestanden. Krieger berichtet für die Reaktionsbereitschaft der Nebenniere auf ACTH-Stimulation eine circadiane Periodik, deren Amplitude jedoch kaum für die Cortisol-Oszillation ausreicht.

Der Cortisolrhythmus ist auch bei Kindern mit schwerwiegenden Hirnläsionen und schweren Störungen der Rhythmen von Melatonin und/oder Prolaktin unverändert nachzuweisen (Attanasio, 1986).

Diese Daten zusammen legen nahe, für die Cortisol-Periodik eine Genese in der Körperperipherie anzunehmen.

4.6. Einfluß des Carbamazepins

Wir haben gezeigt, daß unter Carbamazepintherapie der Melatoninrhythmus erhalten bleibt, aber eine Niveauerniedrigung eintritt. Dieser Effekt ist vorwiegend bedingt durch einen

verminderten nächtlichen Anstieg. Dagegen konnten für keines der anderen Hormone medikamentös bedingte Veränderungen der corcadianen Periodik nachgewiesen werden. Beim Serotonin war unter Therapie der Rhythmus-Test nicht mehr signifikant und gleichzeitig der Spiegel erniedrigt. Hierzu sollten aber noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Melatonin wird in der Epiphyse aus Serotonin durch die Enzyme N-Acetyl-Transferase und Hydroxy-indol-o-methyltransferase synthetisiert und ohne Speicherung ins Gefäßsystem sezerniert. Über eine etwa 5 Synapsen umfassende Bahn steuert der Nucleus suprachiasmaticus über sympathische Fasern via Ganglion cervicale superius den Melatoninrhythmus. Neurotransmitter ist mit großer Wahrscheinlichkeit Noradrenalin (Klein, 1979). Cervicale Sympathektomie (Kneisley et al., 1978), Shy-Drager-Syndrom (Vaughan et al., 1979) und Medikation mit Beta-Blokkern (Deguchi und Axelrod, 1972) heben den nächtlichen Anstieg auf, während die erhöhte Verfügbarkeit des Transmitters im synaptischen Spalt, durch Imipramin beispielsweise (Holz et al., 1974), zu gesteigerter Melatoninsynthese führt.

Carbamazepin ist ein den trizyklischen Antidepressiva chemisch verwandtes Antiepileptikum. Der genaue Mechanismus der antikonvulsiven Wirkung ist nach wie vor unbekannt. Für die klassischen Antikonvulsiva im allgemeinen wie auch für Carbamazepin im speziellen ist eine Beeinflussung monoaminerger cerebraler Systeme als gesichert anzusehen (Meyer und Frey, 1973; Morselli et al., 1977). Die wiederholt replizierte Erhöhung des Serotoningehaltes im Rattenhirn nach Gabe von Antikonvulsiva (Jenner et al., 1975) mit deutlicher Beziehung zur antikonvulsiven Schutzwirkung (Diaz, 1974) könnte Ausdruck einer allgemein gesteigerten serotoninergen Aktivität sein. Andere Autoren kamen zum Ergebnis eines reduzierten Serotoninmetabolismus und reduzierter serotoninerger Aktivität. Chase et al. (1969) zeigten eine signifikant verlängerte cerebrale Verweildauer intraventrikulär injizierten radioaktiv markierten Serotonins nach Phenytoin, Phenobarbital und Diazepam. Die erhöhten Hirnkonzentrationen könnten

demnach sowohl aus Abbaubehinderungen als auch aus vermindertem Abtransport der 5-HIAA (Alteration der Blut-Hirn-Schranke?) resultieren.

Eine direkte Erhöhung der Serotoninkonzentration durch Carbamazepin in der Epiphyse hätte jedoch durch vermehrtes Substratangebot zu einer Steigerung der Melatoninsynthese führen sollen.

Die o. a. Beeinflussung serotoninerger Systeme ist auch interessant vor dem Hintergrund, daß für den Nucleus suprachiasmaticus eine reichhaltige serotoninerge Innervation gesichert ist (Krieger, 1979). Eine Beeinflussung dieses zentralen Kerns in der Rhythmusgenese durch Antiepileptika sollte jedoch auch Veränderungen der anderen Rhythmen zur Folge haben. Unser Ergebnis eines unbeeinflußten Cortisolrhythmus steht dabei in Übereinstimmung mit Krieger und Krieger (1967), die bei Cortisol weder unter Phenytoin noch unter Phenobarbital oder anderen, auf das ZNS wirkenden Medikamenten eine Veränderung sahen.

Wir müssen also für den beobachteten depressorischen Effekt des Carbamazepins auf den nächtlichen Melatoninanstieg und möglicherweise auch auf den Serotonin-Blutspiegel einen noch nicht geklärten pharmakologischen Mechanismus annehmen.

Spekulativ wäre einmal an eine Beeinflussung der Serotonin-/Melatonin-Synthese auf einer frühen Stoffwechselstufe zu denken, beispielsweise auf dem Niveau der Tryptophanaufnahme ins Blut, oder ins Gehirn, bzw. in serotoninproduzierende Zellen. Dies könnte die gleichzeitige Beeinflussung des Melatononrhythmus und des (wahrscheinlich peripher entstehenden) Serotonin-Rhythmus im Blut erklären, sofern sich letzteres Ergebnis an einer größeren Zahl von Patienten replizieren läßt.

Denkbar wäre daneben eine Beeinflussung der den Melatonin-Rhythmus steuernden Bahn vom Nucleus suprachiasmaticus bis zur Epiphyse. Diese Veränderung kann allerdings nicht die letzte, exzitatorisch wirkende Synapse betreffen, da für Carbamazepin eine Aktivierung noradrenerger Transmitter belegt ist (Olpe et al., 1983). Ein verstärkter nächtlicher Anstieg hätte daraus resultieren müssen.

Wir können wegen der großen Streuung der Melatoninspiegel und der enormen altersbedingten Varianz nicht entscheiden, ob das nächtliche Muster vor oder unter der Therapie eher dem Normalwert entspricht. Hypothetisch bleibt deshalb die Möglichkeit, daß der durch Carbamazepin erniedrigte nächtliche Anstieg eine Normalisierung widerspiegelt. Wenn dies zuträfe, hätten Epileptiker ohne Therapie eine erhöhte Melatonin-Aktivität. Vor dem Hintergrund der bereits erwähnten sedierenden und elektroencephalographische Muster beruhigenden Melatonin-Wirkung (Trentini et al., 1979), könnte ein solcher Befund hoch spekulativ auch im Sinne eines antiepileptischen Kontrollmechanismus interpretiert werden. Dessen Aktivität könnte durch den gleichgerichteten Effekt der antiepileptischen Therapie dann an Bedeutung verlieren und entsprechend herunter reguliert werden.

Vor derart weitgehenden Schlußfolgerungen sollten aber zunächst an Patienten mit geringerer Streuung der Melatoninrhythmen, z. B. an erwachsenen Grand-Mal-Patienten, eine Replikation der Befunde versucht werden.

4.7. Schlußfolgerung

Wir haben gezeigt, daß bei Kindern mit fokalen und generalisierten epileptischen Anfällen altersentsprechende Melatonin-, normale Prolaktin-, Cortisol- und wahrscheinlich auch Serotonin-Rhythmen vorliegen. Dem Fehlen eines ACTH-Rhythmus kommt keine spezifische Bedeutung zu. Im Gegensatz zu den bei Attanasio (1986) beschriebenen Fällen be-

schränkt sich in unserem Kollektiv die cerebrale Funktionsstörung auf ein topographisch umschriebenes neuronales System (epileptischer Fokus). Für eine Beeinflussung der rhythmussteuernden Hirnstrukturen müssen demnach gravierendere, ausgedehnte und/oder eher mittelliniennahe Veränderungen vorhanden sein.

Eine andere Hypothese für die Genese von Rhythmusstörungen schreibt der Stufe der zentralnervösen Entwicklung zum Zeitpunkt der Noxe eine entscheidende Rolle zu (Attanasio, 1986). Eine gravierende Schädigung während der Reifung der zentralen rhythmusgenerierenden Strukturen vor der Geburt oder in den ersten Lebensmonaten liegt bei unserem Patientenkollektiv nicht vor.

Nach wie vor ist die physiologische Bedeutung des Melatonins und seiner ausgeprägten Periodik ungeklärt. Der deutliche Tag-Nacht-Rhythmus hat aber dazu geführt, daß Melatonin inzwischen zum Marker der circadianen Periodik geworden ist. Der Nachweis fünffach höherer Melatoninaufnahme im Hypothalamus als in anderen Hirnregionen (Cardinali et al., 1973) erlaubt daneben die Hypothese einer Neurotransmitterfunktion für bestimmte Hirnregionen.

Die Amplitude des Melatoninrhythmus und seine Mittellage nehmen mit zunehmendem Alter beständig ab bis die Periodizität im Senium fast nicht mehr nachweisbar ist. (Übersicht bei Gupta, 1986). Auch wenn wir dafür keine Erklärung haben, scheint diese kontinuierliche Nivellierung doch dem normalen Lebensverlauf physiologischerweise inne zu wohnen.

Es hat sich gezeigt, daß die zeitlichen Charakteristika der gemessenen Rhythmen durch Carbamazepin nicht beeinflußt werden, sondern lediglich ein depressorischer Effekt auf den nächtlichen Melatoninanstieg und evtl. auf das Serotonin im Blut zu beobachten ist. Interessant wäre zu klären, ob sich hierin eine einzig dem Carbamazepin zuzuschreibende pharmakologische Wirkung ausdrückt, oder ob dieser Effekt bei sämtlichen Antiepileptika beobachtet werden kann.

Die hochspekulative Hypothese einer Normalisierung der Melatoninrhythmik durch Carbamazepin würde bedeuten, daß der Befund in engerem Zusammenhang zum pathophysiologischen Prozeß der Epilepsien einzuordnen wäre und nicht nur ein pharmakologisches Epiphänomen darstellt. Zur Klärung dieser Frage wären Replikationen an Patienten erforderlich, bei denen Carbamazepin nicht wegen der antikonvulsiven Wirkung eingesetzt wird, wie dies beispielsweise bei Patienten mit Trigeminusneuralgie der Fall ist.

5. Zusammenfassung

Circadiane Rhythmen von in mehrstündigen Intervallen gemessenen, radioimmunologisch bestimmten Hormonen wurden nach der Population Mean-Cosinor Methode (Nelson et al., 1979) analysiert, wobei die vergleichend durchgeführten FRIEDMAN-Rangvarianzanalysen zu weitestgehend gleichen Ergebnissen bei der Evaluation von Rhythmen führten.
In der ersten Untersuchung wurde Serum-Melatonin bei 37 normalen Kindern in 4 verschiedenen Altersgruppen zwischen 1 und 18 Jahren bestimmt. Bei allen 4 Gruppen zeigte sich ein deutlicher Tag-Nacht-Rhythmus mit einer Acrophase zwischen 1:35 Uhr und 2:55 Uhr. Mit zunehmendem Alter nahmen Mesor und Amplitude des Rhythmus kontinuierlich bis auf ein Viertel des Ausgangswertes ab. Die Acrophase verschob sich dabei mit Ausnahme der Adoleszenten später in die Morgenstunden.
In einer zweiten Gruppe von 9 Kindern mit partiellen und generalisierten Anfällen wurden die circadianen Rhythmen von Melatonin, der Melatonin-Vorstufe Serotonin, Prolaktin, Cortisol und ACTH vor und nach Einstellung auf Carbamazepin analysiert. Signifikante, nicht pathologisch veränderte Tag-Nacht-Rhythmen ließen sich unter beiden Bedingungen evaluieren für Melatonin, Prolaktin und Cortisol. Serotonin zeigte nur vor der Therapie eine überzufällige circadiane Rhythmik. Bemerkenswert ist die Diskrepanz zwischen deutlichem Cortisol-Rhythmus und nur ultradian schwankendem ACTH, ohne daß diesem Befund eine krankheitsspezifische Bedeutung zukommen dürfte.

Die Carbamazepintherapie hatte eine Erniedrigung des Melatonin-Mesors zur Folge, was durch eine Verminderung des nächtlichen Anstiegs bedingt war. Bei nur 4 auswertbaren Zeitreihen von Serotonin-Werten ist die Erniedrigung des Serotonin-Mesors und die Nivellierung des Serotonin-Rhythmus durch Carbamazepin mit Zurückhaltung zu interpretieren.

Die Resultate zeigen, daß die Tag-Nacht-Rhythmen der untersuchten Hormone bei Kindern mit epileptischen Anfällen nicht von der Norm abweichen.

Die Carbamazepintherapie beeinflußt nicht das rhythmus-generierende System. Abflachung des nächtlichen Melatoninanstiegs und Nivellierung des Serotoninspiegels auf erniedrigtem Niveau dürften auf einem noch unklaren pharmakologischen Mechanismus beruhen.

Ob sich hierin ein therapeutischer Effekt auf spezifisch pathophysiologische Veränderungen ausdrückt, oder ob diese Beobachtung lediglich ein pharmakologisches Epiphänomen darstellt, ist in weiteren Untersuchungen zu klären.

6. Literaturverzeichnis

Aschoff, J. (1979). Circadian rhythms: general features and endocrinological aspects, 1 - 61, in: Krieger, D. T.: Endocrine rhythms, Raven Press, New York

Aschoff, J. (1985). Circadiane Systeme bei Mensch und Tier. (Vortrag an der Universität Tübingen, 9.1.1985)

Attanasio, A. (1986). Melatonin and other neurohormones in neurodevelopmental disorders in children, 144 - 152, in: Gupta, D., and Reiter, R. J.: The pineal gland during development: From fetus to adult. Croom Helm, Beckenham, Kent

Attanasio, A., Borrelli, P., and Gupta, D. (1985). Circadian rhythms in serum melatonin from infancy to adolescence. J. Clin. Endocrinol. Metab. 61, 388 - 390

Attanasio, A., Rager, K., and Gupta, D. (1986). Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin and N-acetylserotonin in humans. J. Pineal Res. (zur Publikation angenommen)

Bartsch, C., Bartsch, H., Flüchter, S. H., Harzmann, R., Attanasio, A., Bichler, H.-H., and Gupta, D. (1983). Circadian rhythms of serum melatonin, prolactin and growth hormone in patients with benign and malignant tumours of the prostate and in non-tumour controls. Neuroendocrinol. Lett. 5, 377 - 386

Bernard, C. (1859). Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liquides de l'organisme. Balliere, Paris

Bingham, C., Arbogast, B., Cornélissen Guillaume, G., Lee, J.-K., and Halberg, F. (1982). Chronobiologia 9, 397 - 439

Broadway, J. W., and Arendt, J. (1986). 24 Hour rhythms of human 6-hydroxymelatonin-sulphate (aMT6s) in Antarctica. Endocrinology 107, Supplement 96

Brown, G. M., Young, S. N., Gauthier, S., Tsui, H., and Grota, L. J. (1979). Melatonin in human cerebrospinal fluid in daytime: its origin and variation with age. Life Sci. 25, 929

Cannon, W. B. (1932). The wisdom of the body. Norton, New York

Cardinali, D. P., Hyyppä, M. T., and Wurtman, R. J. (1973). Fate of intracisternally injected melatonin in the rat brain. Neuroendocrinology 12, 30 - 40

Cauter, E. van (1984). The analysis of 24-hour hormonal profiles, 313 - 324, in: Rodbard, D., Forti, G.: Computers in endocrinology (Serono symposia publications from Raven Press, New York, vol. 14), Raven Press, New York

Cauter, E. van, and Huyberechts, S. (1973). Problems in the statistical analysis of biological time series: the cosinor test and the periodogram. J. Interdiscipl. Cycle Res. 4, 41 - 57

Chase, T. N., and Murphy, D. L. (1969). Effect of anticonvulsants on brain serotonin. Trans. Amer. Neurol. Ass. 94, 236 - 238

Clauß, G., und Ebner, H. (1975). Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen. Deutsch, Zürich, Frankfurt

Cornelissen, G., Halberg, F., Stebbings, J., Halberg, E., Caradente, F., and Hsi, B. (1980). Chronobiometry with pocket calculators and computer systems. La Ricerca Clin. Lab. 10, 333 - 385

Culebras, A., and Miller, M. (1984). Dissociated patterns of nocturnal prolactin, cortisol, and growth hormone secretion after stroke. Neurology 34, 631 - 636

Deguchi, T., and Axelrod, J. (1972). Control of circadian change in serotonin N-acetyltransferase activity in the pineal organ by the beta-adrenergic receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 2547 - 2550

Diaz, P. M. (1974). Interaction of pentylenetrazol and trimethadione on the metabolism of serotonin in brain and its relations to the anticonvulsant action of trimethadione. Neuropharmacology 13, 615 - 621

Fariello, R. G., Bubenik, G. A., Brown, G. M., and Grota, L. J. (1977). Epileptogenic action of intraventricularly injected anti-melatonin antibody. Neurology 27, 567 - 570

Felong, M., and Moore, R. Y. (1976). Development of a circadian rhythm in pineal N-acetyltransferase in the rat. Neurosci. Abstr. 2, 670

Fernstrom, J. D. (1979). The influence of circadian variations in plasma amino acid concentrations on monoamine synthesis in the brain, 89 - 122, in: Krieger, D. T.: Endocrine rhythms, Raven Press, New York

Frantz, A. G. (1979). Rhythms in prolactin secretion, 175 - 186, in: Krieger, D. T.: Endocrine rhythms, Raven Press, New York

Frantz, A. G., Kleinberg, D. L., Noel, G. L., and Suh, H. K. (1973). Effects of neuroleptics on the secretion of prolactin and growth hormone, 144 - 149, in: Scow, R. O.: Endocrinology, Excerpta Medica, Amsterdam

Glaser, W. R. (1978). Varianzanalyse. Gustav Fischer, Stuttgart, New York

Goldman, J., Wajchenberg, B. L., Liberman, B., Nery, M., Achando, S., and Germek, O. A. (1985). Contrast analyses for the evaluation of the circadian rhythms of plasma cortisol, androstenedione, and testosterone in normal men and the possible influence of meals. J. Clin. Endocrinol. Metab. 60, 164 - 167

Goodman, A. Gilman, and Goodman, L. S. (1985). Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 7th edition, Macmillan, New York

Gupta, D. (1986). Human development and the pineal gland, 117 - 133, in: Gupta, D., and Reiter, R. J.: The pineal gland during development: From fetus to adult. Croom Helm, Beckenham, Kent

Gupta, D., and Attanasio, A. (1986). Biorhythms of pineal and neurohormones in neurological and gonadal disorders in children and adolescents, in: Pancheri, P., and Zichella, L.: Biorhythms and stress in the physiopathology of reproduction. Hemisphere, New York

Gupta, D., Riedel, L., Frick, H. J., Attanasio, A., and Ranke, M. B. (1983). Circulating melatonin in children: in relation to puberty, endocrine disorders, functional tests and racial origin. Neuroendocrinol. Lett. 5, 63 - 78

Halberg, F. (1982). Biological rhythms, hormones, and aging, 451 - 476, in: Vernadakis, A., and Timiras, P. S.: Hormones in development and aging, Spectrum Publications, Jamaica

Herschel, R. (1978). FORTRAN: Systematische Darstellung für den Anwender. Oldenbourg, München, Wien

Holz, R. W., Deguchi, T., and Axelrod, J. (1974). Stimulation of serotonin in N-acetyltransferase in pineal organ culture by drugs. J. Neurochem. 22, 205 - 209

Hufeland, C. W. (1797). Makrobiotik oder die Kunst, das menschliche Leben zu verlängern. Nachdruck (1905) bei Reclam, Leipzig

Iguchi, H., Kato, H. I., and Ibayashi, H. (1982). Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 55, 27 - 29

Jacob, C., and Kerboeuf, D. (1983). Statistical methods of detection of a periodic phenomenon in a short series. Example of application: a density series of nematode eggs - II. Chronobiologia 10, 351 - 373

Jenner, P., Chadwick, D., Reynolds, E. H., and Marsden, C. D. (1975). Altered 5-HT metabolism with clonazepam, diazepam and diphenylhydantoin. J. Pharm. Pharmac. 27, 707 - 710

Kizer, J. S., Zivin, J. A., Jacobowitz, D. M., and Kopin, I. J. (1975). The nyctohemeral rhythm of plasma prolactin: effects of ganglionectomy, pinealectomy, constant light, constant darkness or 6-OH-dopamine administration. Endocrinology 96, 1230 - 1240

Klein, D. C. (1979). Circadian rhythms in the pineal gland, 203 - 223, in: Krieger, D. T.: Endocrine rhythms, Raven Press, New York

Kniesley, L. W., Moskowitz, M. A., and Lynch, H. J. (1978). Cervical spinal cord lesions disrupt the rhythm in human melatonin excretion. J. Neur. Transm. Suppl. 13, 311 - 323

Krieger, D. T. (1979). Rhythms in CRF, ACTH, and corticosteroids, 123 - 142, in: Krieger, D. T.: Endocrine rhythms, Raven Press, New York

Krieger, D. T., and Allen, W: (1975). Relationship of bioassayable and immunoassayable ACTH and cortisol concentration in normal subjects and in patients with Cushing's disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 675 - 687

Krieger, D. T., and Krieger, H. P. (1967). The effect of short term administration of CNS-acting drugs on the circadian variation of the plasma 17-OHCS in normal subjects. Neuroendocrinology 2, 232 - 246

Laxer, K. D., Mullooly, J. P., and Howell, B. (1985). Prolactin changes after seizures classified by EEG monitoring. Neurology 35, 31 - 35

Lienert, G. A. (1978). Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. 2. Auflage, Hain, Meisenheim am Glan

MacLeod, R. M. (1976). Regulations of prolactin secretion, 169 - 194, in: Martini, L., and Ganong, W. F.: Frontiers in Neuro-endocrinology, vol. 4, Raven Press, New York

Manz, B., Kosfeld, H., Harbauer, G., Grill, H. J., and Pollow, K. (1985). Radioimmunoassay of human serum serotonin. J. Clin. Chem. Biochem. 23, 657 - 662

Matz, D. (1985). Epilepsien und Neurotransmission. Habiliationsschrift. Ciba-Geigy, Wehr/Baden

Meyer, H., and Frey, H. H. (1973). Dependence of anticonvulsant drug action on central monoamines. Neuropharmacology 12, 939 - 947

Monk, T. H., and Fort, A. (1983). 'COSINA': A cosine curve fitting program suitable for small computers. Int. J. Chronobiol. 8, 193 - 224

Moore, D. C., Paunier, L., and Sizonenko, P. C: (1979). Effect of adrenergic stimulation and blockade on melatonin secretion in the human. Progr. Brain Res. 52, 517 - 521

Moore, R. Y. (1979). The anatomy of central neural mechanism regulating endocrine rhythms, 63 - 87, in: Krieger, D. T.: Endocrine rhythms, Raven Press, New York

Morselli, P. L., Calderini, G., Consolazione, A., Riva, E., and Altamura, C. (1977). Effect of carbamazepine on brain mediators in control and cobalt-treated rats, 176 - 182, in: Meinardi, H., and Rowan, A. J.: Advances in epileptology, Swets and Zeitlinger, Amsterdam

Nelson, W., Tong, Y. L., Lee, J.-K., and Halberg, F. (1979). Methods for cosinor-rhythmometry. Chronobiologia 6, 305 - 323

Noel, G. L., Suh, H. K., Stone, G., and Frantz, A. G. (1972). Human prolactin and growth hormone release during conditions of stress. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 840 - 844

O'Brien, I. A. D., Lewin, I. G., O'Hare, J. P., Arendt, J., and Corrall, R. J. M. (1986). Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. Clin. Endocrinol. 24, 359 - 364

Olpe, H. R., and Jones, R. S. G. (1983). The action of anticonvulsant drugs on the firing of locus coeruleus neurons: selective, activating effect of carbamazepine. Eur. J. Pharmacol. 91, 107 - 110

Papousek, M. (1975). Chronobiologische Aspekte der Zyklothymie. Fortschr. Neurol. Psychiat. 43, 381 - 440

Parker, D. C., Rossman, L. G., Kripke, D. F., Gibson, W., and Wilson, K. (1979). Rhythmicities in human growth hormone concentrations in plasma, 143 - 173, in: Krieger, D. T.: Endocrine Rhythms, Raven Press, New York

Pelham, R. W., Baughan, G. M., Sandock, K. L., and Vaughan, M. K. (1973). Twenty-four hour cycle of a melatonin-like substance in the plasma of human males. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 341 - 344

Penny, R. (1985). Episodic secretion of melatonin in pre- and postpubertal girls and boys. J. Clin. Endocrinol. Metab. 60, 751 - 756

Revenstorf, D. (1979). Zeitreihenanalyse für klinische Daten. Beltz, Weinheim, Basel

Ribak, C. E., and Peters, A. (1975). An autoradiographic study of the projections from the lateral geniculate body of the rat. Brain Res. 92, 341 - 368

Rollag, M. D., and Niswender, G. D. (1976). Radioimmunoassay of serum concentrations of melatonin in sheep exposed to different lighting regimes. Endocrinology 98, 482 - 488

Salvador, J., Wilson, D. W:, Harris, P. E., Peters, J. R., Edwards, C., Foord, S. M., Dieguez, C., Hall, R., and Scanlon, M. F. (1985). Relationships between the circadian rhythms of TSH, prolactin and cortisol in surgically treated microprolactinoma patients. Clin. Endocrinology 22, 265 - 272

Sassin, J. F., Frantz, A. G., Kapen, S., and Weitzman, E. D. (1973). The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 436 - 440

Sizonenko, P. C., Moore, D. C., Paunier, L., Beaumanoir, A., and Nahory, A. (1979). Melatonin secretion in relation to sleep in epileptics. Progr. Brain Res. 52, 549 - 551

Touitou, Y., Fevre, M., Lagogerey, M., Corayon, A., Bagdan, A., Reinberg, A., Beck, H., Casselin, F., and Touitou, C. (1981). Age- and mental health related circadian rhythm of plasma levels of melatonin, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in man. J. Endocrinol. 91, 467 - 475

Trentini, G. P., Mess, B., Gaetani, C. F. de, and Ruzsás, C. (1979). Pineal-brain relationship. Progr. Brain Res. 52, 341 - 365

Vaughan, G. M., McDonals, S. D., Jordan, R. M., Allen, J. P., Bell, R., and Stevens, E. A. (1978). Melatonin, pituitary function and stress in humans. Psychoneuroendorcinology 4, 351 - 362

Vaughan, G. M., Pelham, R. W., Pand, S. F., Laughlin, L. L., Wilson, K. M., Sandock, K. L., Vaughan, M. K., Koslow, S. H., and Reiter, R. J. (1976). Nocturnal elevation of plasma melatonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in young men: Attempts at modification by brief changes in environmental lighting and sleep and by autonomic drugs. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42, 752 - 764

Waldhauser, F., Weiszenbacher, G., Frisch, H., Zeitlhuber, U., Waldhauser, M., and Wurtman, J. R. (1984). Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. Lancet 1, 362 - 365

Weinmann, H.-M. (1985). Klassifikation cerebraler Anfälle und Einteilung der Epilepsien im Kindesalter, 11 - 22, in: Gross-Selbeck: Das anfallskranke Kind, 3. Auflage, edition m+p, Hamburg

Wetterberg, L. (1978). Melatonin in humans. Physiological and clinical studies. J. Neur. Transm. Suppl. 13, 289 - 310

Wetterberg, L. (1979). Clinical importance of melatonin. Progr. Brain Res. 52, 539 - 547

Wever, R. (1978). Grundlagen der Tagesperiodik beim Menschen, 1 - 23, in: Heimann, H., und Pflug, B.: Rhythmusprobleme in der Psychiatrie, Gustav Fischer, Stuttgart

Willow, M. (1986). Pharmacology of diphenylhydantoin and carbamazepine action on voltage-sensitive sodium channels. Trends Neurosci. 9, 147 - 149

Wyllie, E., Lüders, H., MacMillan, J. P., and Gupta, M. (1984). Serum prolactin levels after epileptic seizures. Neurology 34, 1601 - 1604

Lebenslauf

Am 2. September 1956 wurde ich, Friedemann Müller, als Sohn von Helmut und Marta Müller in Köngen, Kreis Esslingen geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule Köngen von 1963 bis 1966 und des Gymnasiums Plochingen bis 1975 legte ich am 15. Mai 1975 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1975/76 begann ich das Studium der Psychologie an der Universität Tübingen, das durch die Ableistung des Zivildienstes von März 1976 bis Mai 1977 unterbrochen wurde. Im Sommersemester 1980 begann ich zusätzlich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen.

Am 25. Juni 1982 schloß ich die Ehe mit Annemarie Stirnkorb. Im März 1984 beendete ich das Psychologiestudium mit dem Abschluß der Diplomprüfung.

Den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung absolvierte ich am 30. April 1986 in Tübingen.

Seit 1. Juli 1986 arbeite ich als wissenschaftlicher Angestellter an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen.